



**FAKTOR-FAKTOR RISIKO KEMATIAN
PADA PENDERITA LEPTOSPIROSIS BERAT
DI RUMAH SAKIT SE-KOTA SEMARANG**

TESIS

Oleh :

NURMILAWATI

**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI
SEMARANG**

2005

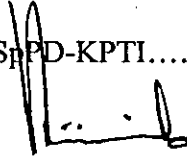
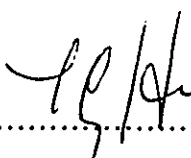
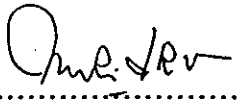
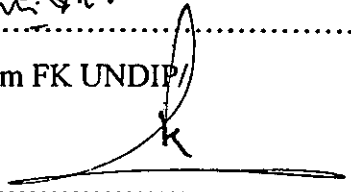
UPT-PUSTAK-UNDIP
No. Daft: 4403/7/FK/CI
Tgl. : 2-8-06

LEMBAR PENGESAHAN
TESIS
FAKTOR-FAKTOR RISIKO KEMATIAN
PADA PENDERITA LEPTOSPIROSIS BERAT DI RUMAH SAKIT
SE-KOTA SEMARANG

OLEH
NURMILAWATI

Tesis ini disusun dalam rangka menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

DISETUJUI OLEH :

1. Pembimbing
Dr. Muhammad Hussein Gasem, PhD. SpPD-KPTI.....
2. Konsultan
Dr. Budi Riyanto, MSc. SpPD-KPTI.....
3. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/
RS. Dr. Kariadi Semarang
Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH.....
4. Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/
RS. Dr. Kariadi Semarang
Prof. DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD.....

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT Yang Maha Kuasa, Maha Pemurah dan Penyayang, atas segala berkat rahmat dan karunia yang dilimpahkanNya, sehingga kami dapat menyelesaikan laporan penelitian yang berjudul : **"Faktor-faktor risiko kematian pada penderita leptospirosis berat di rumah sakit se-Kota Semarang"**. Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS. Dr. Kariadi Semarang.

Penelitian ini dapat terlaksana berkat bantuan, bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, kami mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada :

1. Para pasien Leptospirosis yang bersedia diambil darahnya untuk penelitian ini.
2. Dr. Muhammad Hussein Gasem, PhD. SpPD-KPTI, Pj. Kepala Sub Bagian Penyakit Tropik Infeksi dan pembimbing penelitian yang telah memberikan arahan, dorongan dan bimbingan selama penelitian ini.
3. Dr. Budi Riyanto, MSc. SpPD-KPTI, sebagai konsultan penelitian yang telah memberikan izin, arahan dan bimbingan dalam penelitian ini.
4. Prof. DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD, Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan dan nasihat selama mengikuti pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH, Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan arahan, dorongan dan nasihat selama proses pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
6. Prof. Dr. Pasiyan Rachmatullah, SpPD-KP, sebagai anggota tim peneliti yang telah memberikan bimbingan dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. Dr. Bambang Isbandrio, SpMK dan analis laboratorium Bagian Mikrobiologi FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bantuan dan kerjasama yang erat selama penelitian ini.

8. Drs. Med. Pieter Jansen, *University Medical Center Nijmegen* Belanda, yang telah membantu penelitian pada tahap-tahap awal.
9. Petugas laboratorium Bagian Patologi Klinik FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang, Laboratorium Bioteknologi FK UNDIP, atas kerjasamanya selama penelitian ini.
10. Direktur RS. Dr. Kariadi Semarang, RSUD Kota Semarang, RS. Telogorejo, RS. Elisabeth, RS. Roemani, RS. Panti Wilasa Citarum, RS. Panti Wilasa Dr. Cipto Semarang dan RSI. Demak yang telah memberikan ijin dan dukungan selama penelitian ini.
11. Dr. Budi Riyanto, MSc. SpPD-KPTI, Dr. F. Soemanto PM, MSc. SpPD-KGEH, Dr. Suyatmi Awizar, SpPD-KGEH, Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH, Dr. Lestariningsih, SpPD-KGH, Dr. Shofa Chasani, SpPD-KGH, Dr. Arwedi Arwanto, SpPD-KGH, Dr. Muchlis A.U. Sofro, SpPD, Dr. Herry Djagat Poernomo, SpPD, Dr. Roy Hardjalukita, SpPD, yang telah memberi ijin dan kesempatan untuk menyelesaikan penelitian pada penderita yang dirawat di rumah sakit swasta.
12. Dekan FK UNDIP dan Direktur RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
13. Semua Guru Besar, Kepala Sub Bagian dan Staf Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah mendidik dan membimbing kami dalam menjalani pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
14. Segenap sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bantuan dan kerjasama yang erat selama penelitian dan proses pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
15. Staf paramedis, staf administrasi di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah bekerjasama selama menjalani pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
16. Almarhum Ayah dan almarhumah Ibu kami tercinta, hormat serta haru saya sampaikan pada beliau yang telah membesarkan, mendidik dengan kasih sayang yang sangat tulus, nasehat serta dorongan yang telah diberikan

menjadi pegangan dalam diri kami, semoga arwah Ayah dan Ibu mendapat tempat yang layak disisi Allah SWT.

17. Suami tercinta Zubaidi Achyar, serta Arifia Yasmin dan Muchammad Dwiky Amarullah anak-anakku, Ibu sampaikan rasa terimakasih yang tidak dapat Ibu rangkai dengan kata-kata, kesabaran dan ketabahan serta ketulusan hati yang telah diberikan mendampingi Ibu, merupakan dorongan untuk menyelesaikan pendidikan spesialisasi. Selama ini tentu terselip khilaf kata maupun tindakan dari diri saya, untuk itu saya mohon ma'af sebesar-besarnya.
18. H. Ashari Baedlawi dan Hj. Asmanah, paman dan tante yang menjadi orang tua wali kami, kakak, adik dan seluruh anggota keluarga atas segala doa dan bimbingan, dorongan, pengertian dan pengorbanannya.
19. Dr. Hatmanto SpPD dan Hj. Isdi Hartini serta Dr. Bambang Sugito SpOG dan Hj. Hertanti Pindayani S.H, Sp.N. Komisaris RSIA Kasih Ibu Tegal yang telah memberikan ijin dan kesempatan, kasih sayang yang tulus, nasehat, dorongan, pengertian serta doa bagi kami selama menempuh pendidikan spesialisasi.

Semoga Allah SWT Yang Maha Kasih senantiasa melimpahkan rahmat dan berkatNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Agustus 2005

NURMILAWATI

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	
Kata Pengantar.....	i
Daftar Isi.....	iv
Daftar Tabel.....	vi
Abstrak.....	vii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	4
I.3. Tujuan.....	4
I.4. Manfaat.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Definisi.....	6
II.2. Etiologi.....	6
II.3. Epidemiologi.....	7
II.4. Patogenesis.....	9
II.5. Gambaran Klinis.....	11
II.5.1. Leptospirosis anikterik.....	12
II.5.2. Leptospirosis ikterik.....	13
II.6. Diagnosis Klinis.....	14
II.7. Diagnosis Laboratorium.....	16
II.7.1. <i>Microscopic Agglutination Test (MAT)</i>	18
II.7.2. <i>Macroscopic Slide Agglutination Test (MSAT)</i>	19
II.7.3. <i>Dipstick assay</i>	19
II.7.4. <i>Lateral-flow assay</i>	19
II.7.5. <i>Latex based agglutination test</i>	20
II.8. Komplikasi	20
II.8.1. Gagal ginjal	20
II.8.2. Perdarahan paru	23
II.8.3. <i>Liver failure</i>	24
II.8.4. Perdarahan gastrointestinal	24

II.8.5.	Shock	24
II.8.6.	Miokarditis	25
II.8.7.	<i>Encephalophaty</i>	25
BAB III.	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN ALUR PENELITIAN	26
III.1.	Kerangka Teori	26
III.2.	Kerangka Konsep	27
III.3.	Alur Penelitian	28
BAB IV.	METODOLOGI PENELITIAN	29
IV.1.	Rancangan Penelitian	29
IV.2.	Tempat dan Waktu	29
IV.3.	Populasi Penelitian	29
IV.4.	Kriteria Sampel	29
IV.5.	Besar Sampel (Responden)	30
IV.6.	Bahan dan Alat	30
IV.7.	Definisi Operasional	30
IV.8.	Cara Pengumpulan Data	32
IV.9.	Analisis Statistik	34
BAB V.	HASIL PENELITIAN	35
BAB VI.	PEMBAHASAN	46
	KETERBATASAN PENELITIAN	49
BAB VII.	KESIMPULAN DAN SARAN	50
VII.1.	Kesimpulan	50
VII.2.	Saran	51
Daftar Pustaka	52

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria diagnosis leptospirosis menurut Faine, WHO.....	15
Tabel 2. Distribusi Frekuensi RS. Tempat Perawatan Penderita	35
Tabel 3. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Penderita Leptospirosis Berat	36
Tabel 4. Distribusi Frekuensi Umur Penderita Leptospirosis Berat	37
Tabel 5. Distribusi Frekuensi Lama demam Penderita Leptospirosis Berat	37
Tabel 6. Distribusi Frekuensi Terapi Penderita Leptospirosis Berat	38
Tabel 7. Rangkuman Analisa Bivariat Karakteristik Penderita	39
Tabel 8. Rangkuman Analisis Multivariat Faktor-Faktor Risiko Kematian Penderita Leptospirosis Berat	41
Tabel 9. Faktor-Faktor Risiko Prognosis Kematian Penderita Leptospirosis Berat	42
Tabel 10. Kalkulasi Skor Prognosis dan Prediksi Probabilitas Kematian Penderita Leptospirosis Berat	44

ABSTRAKS

Latar Belakang : Leptospirosis pada manusia, suatu penyakit zoonosis yang menyebar diseluruh dunia, endemik di Indonesia. Manifestasi klinik pada manusia bervariasi dari yang ringan seperti sindroma flu sampai yang berat dengan kelainan multi organ berupa ikterik, gagal ginjal, *pneumonitis haemorrhagic*, miokarditis dan lain-lain, secara umum angka kematian antara 5 - 40 % bahkan sampai lebih. Faktor – faktor risiko apakah yang berpengaruh terhadap kematian pada penderita leptospirosis berat yang dirawat di rumah sakit se-Kota Semarang.

Tujuan : Mengidentifikasi jenis dan besar pengaruh faktor – faktor demografi, klinis dan laboratorium terhadap kematian pada penderita leptospirosis berat yang di rawat di rumah sakit se-Kota Semarang.

Metodologi : *Cross sectional* selama November 2002 sampai Mei 2005, dengan subyek yang terdiagnosis pasti leptospirosis berat yang dirawat di rumah sakit (Dr. Kariadi, Telogorejo, St. Elisabeth, Roemani, Panti Wilasa, RSUD Kodya dan RSI. Demak) yang berada di Kota Semarang. Semua subyek dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, EKG dan laboratorium (hematologi, tes fungsi ginjal, tes fungsi liver dan serologi).

Hasil : 56 penderita masuk dalam penelitian ini terdiri 38 laki-laki dengan rata-rata usia 43,5 tahun. Analisis Bivariat didapatkan bahwa faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap kematian pada penderita leptospirosis berat ($p < 0,05$) adalah : usia, lama demam, batuk (OR 5,0; 95% CI 1,32–18,81), dispneu (25,5; 95% CI 4,7–137,2), hematemesis (OR 5,55; 95% CI 1,35–22,76), ekchymosis (OR 5,20; 95% CI 0,9–27,1), perdarahan gusi (OR 5,45; 95% CI 0,81–36,81), delirium (OR 10,3; 95% CI 2,4–44,1), ronkhi basah (OR 16,9; 95% CI 3,25–87,8), oliguri (OR 4,1; 95% CI 0,9–17,3), leukositosis (OR 0,18; 95% CI 0,04–0,8), DIC (OR 30,7; 95% CI 3,2–271), perdarahan paru (OR 0,2; 95% CI 0,1–0,3), perdarahan gastrointestinal (OR 3,75; 95% CI 0,9–14,2), shock (OR 54,6; 95% CI 5,7 - 517), kelainan EKG (OR 9; 95% CI 2,3 - 35,1), *encephalopathy* (OR 15,0; 95% CI 2,5 - 88), sepsis (OR 57; 95% CI 9,2 - 350). Analisis multivariat dengan regresi logistik ganda didapatkan 4 faktor risiko prognosis yang sangat berpengaruh terhadap kematian ; kelainan EKG (OR 14,1; 95% CI 1,70 - 115,29), leukositosis (OR 0,10; 95% CI 2,10 - 1,09), ronkhi basah (OR 56,12; 95% CI 2,06 - 690,09), hematemesis (OR 8,97; 95% CI 0,96 - 83,06).

Kesimpulan : Kelainan EKG, ronkhi basah, leukositosis, hematemesis, merupakan faktor-faktor risiko prognosis kematian pada penderita leptospirosis berat dengan prediksi probabilitas kematian 0,93. Hal tersebut dapat digunakan sebagai petunjuk penting untuk lebih waspada dan seksama dalam mengelola penderita leptospirosis berat.

ABSTRACT

Background : Human leptospirosis, a worldwide zoonosis, is endemic in Indonesia. Clinical manifestation of human leptospirosis vary from mild as flu-like syndrome to severe disease with multi-organs involvement such as jaundice, renal failure, haemorrhagic pneumonitis, myocarditis etc. In general, the reported mortality rates of severe leptospirosis range between 5% and 40% or even higher. What is the risk factors associated with mortality patients with severe leptospirosis admitted to the hospitals of Semarang city.

Objective of study : Identification the kind and big about demography factors, clinical spectrum, and laboratory findings associated with mortality patients with severe leptospirosis admitted to the hospitals of Semarang.

Methods : A cross sectional study was done during period of November 2002 to Mei 2005. Subjects were patients with confirmed diagnosis of severe leptospirosis admitted to the hospitals (Dr. Kariadi, Telogorejo, St. Elisabeth, Roemani, Pantiwilasa and Municipal) located in Semarang city. All of the subject do anamnesis, physical examinations, ECG, and laboratory (hematology, LFT, renal function test, and serology).

Results : A total of 56 patients included in the study consisted of 38 males, with mean age 43,5 years. Bivariate analysis showed that risk factors associated with mortality patients with severe leptospirosis ($p < 0,05$) are : age, the long fever, cough (OR 5,0; 95% CI 1,32–18,81), dyspnea (25,5; 95% CI 4,7 – 137,2), hematemesis (OR 5,55; 95% CI 1,35 – 22,76), echymosis (OR 5,20; 95% CI 0,9 – 27,1) , gum bleeding (OR 5,45; 95% CI 0,81 – 36,81), delirium (OR 10,3; 95% CI 2,4 – 44,1), rales (OR 16,9; 95% CI 3,25 – 87,8), oliguria (OR 4,1; 95% CI 0,9 – 17,3), leukocytosis (OR 0,18; 95% CI 0,04 – 0,8), DIC (OR 30,7; 95% CI 3,2 – 271), haemoptoe (OR 0,2; 95% CI 0,1– 0,3), gastrointestinal bleeding (OR 3,75; 95% CI 0,9 - 14,2), shock (OR 54,6; 95% CI 5,7 - 517), EKG change (OR 9; 95% CI 2,3 - 35,1), encephalopathy (OR 15,0; 95% CI 2,5 - 88), sepsis (OR 57; 95% CI 9,2 - 350). Multivariate logistic regression demonstrated that four factors were independently associated with mortality : ECG change (OR 14,1; 95% CI 1,70 - 115,29), leukocytosis (OR 0,10; 95% CI 2,10 - 1,09), rales (OR 56,12; 95% CI 2,06 - 690,09), hematemesis (OR 8,97; 95% CI 0,96 - 83,06).

Conclusion : ECG change, rales, leukocytosis, and hematemesis, that prognostic risk factors associated with mortality patients with severe leptospirosis. The prediction probable mortality 0,93, that thing can used as the important point for more alert and accurate in manage patients with severe leptospirosis.

Keywords : Severe leptospirosis, risk factors and prognostic factors associated with mortality, Semarang city.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1.LATAR BELAKANG

Leptospirosis adalah penyakit infeksi akut yang menyerang manusia dan hewan. Penyakit ini disebabkan oleh spesies *Leptospira interrogans* dari golongan *spirochaeta*. Leptospirosis merupakan zoonosis yang tersebar luas di dunia. Saat ini terdapat lebih dari 200 serovar spesies *Leptospira interrogans*.^{1,2,3}

Insiden leptospirosis belum diketahui pasti, karena penyakit ini sering tidak terdiagnosis atau tidak dilaporkan. Kejadian luar biasa leptospirosis di sejumlah negara, menjadikan penyakit ini sebagai salah satu dari *the emerging of infectious disease*. *The International Leptospirosis Society* menyatakan Indonesia sebagai negara dengan insiden leptospirosis tinggi.⁴ Berdasarkan data Semarang tahun 1998-2000, insiden leptospirosis adalah 1,2 per 100.000 penduduk per tahun dengan angka kematian 16,7%.⁵ Pada bulan Februari-April 2002, terjadi kejadian luar biasa leptospirosis pasca banjir berkepanjangan di propinsi DKI Jakarta. Angka kematian cukup tinggi yaitu 21 penderita dari 103 yang dirawat di rumah sakit (20%).⁶

Leptospirosis pada manusia selalu dikaitkan dengan faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan infeksi leptospira, seperti riwayat pekerjaan tertentu (petani, pekerja rumah pemotongan hewan, pembersih selokan, penebang kayu hutan, militer), faktor lingkungan (tinggal di daerah rawan banjir, kontak dengan binatang rumah, populasi tikus di sekitar tempat tinggal), melakukan aktivitas tertentu (berkebun, menabur pupuk di sawah), serta higiene perorangan (berjalan di genangan air, tanpa proteksi diri, luka di kaki). Manifestasi klinis leptospirosis bervariasi, mulai dari subklinis sampai berat. Para

ahli membagi penyakit ini menjadi leptospirosis anikterik dan leptospirosis ikterik, untuk pendekatan diagnosis klinis dan penanganannya. Leptospirosis harus dipikirkan sebagai diagnosis banding dari penyakit demam akut terutama pada pasien yang berhubungan dengan faktor-faktor risiko tertentu, agar tidak terjadi keterlambatan atau kesalahan diagnosis.^{3, 7, 8, 9}

Pemeriksaan laboratorium memegang peranan penting untuk konfirmasi diagnosis leptospirosis, namun seringkali fasilitas ini tidak tersedia terutama di negara-negara berkembang. Diagnosis laboratorium leptospirosis terutama didasarkan pada pemeriksaan serologis, yaitu pemeriksaan *Microscopic Agglutination Test* (MAT), *Enzyme Linked Immune Sorbent Assay* (ELISA) dan *immuno-fluorescent antibody test*. Pemeriksaan MAT digunakan sebagai *gold-standard* dalam mengevaluasi tes diagnostik leptospirosis yang baru, karena tes ini mempunyai sensitivitas yang tinggi dan dapat mendeteksi antibodi pada tingkat serovar.^{3, 7}

Leptospirosis menginfeksi semua umur terutama 15 – 60 tahun, tidak ada perbedaan yang bermakna antara laki-laki dan perempuan.⁵ Leptospirosis merupakan penyakit infeksi menular dengan angka kematian yang cukup tinggi yaitu sekitar 20 –50 %.^{9, 10}

Kota Semarang merupakan daerah endemik leptospirosis dan angka kematiannya cukup tinggi, Soeharyo mendapatkan angka kematian sebesar 52,5%, dengan frekuensi kejadian berfluktuasi pada bulan-bulan tertentu dan berhubungan dengan musim hujan. Berada di tepi laut dan aliran sungai yang masuk ke laut, merupakan daerah yang rendah, sering terjadi rob dan sewaktu-waktu datang musim hujan akan mudah banjir dan

tergenang air.¹¹ Di samping itu banyak selokan dengan air yang tergenang dan kotor yang memungkinkan untuk kelangsungan hidup leptospira.¹³

Manifestasi klinis leptospirosis sangat beragam dari yang ringan pada 90% kasus, sampai manifestasi berat atau penyakit Weil yaitu leptospirosis dengan gagal ginjal akut (GGA), ikterus dan diatesis hemoragik pada 5 – 10% kasus. Adapun komplikasi yang sering timbul pada pasien dengan Leptospirosis berat dapat berupa gagal ginjal, miokarditis, meningitis aseptik, hepatitis, iridosiklitis, dan lain-lain. Perdarahan masif jarang ditemui namun apabila terjadi selalu menyebabkan kematian. Mortalitas penyakit Weil antara 5 – 20% disebabkan GGA, meningitis aseptik, kelainan EKG dan perdarahan.^{6,7,9}

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Soeharyo (1996) ditemukan hasil bahwa faktor-faktor yang berkaitan dengan kejadian mortalitas leptospirosis, ternyata variabel komplikasi, albumin < 3gr%, bilirubin tinggi, produksi urin rendah, titer positif dan usia > 60 tahun diduga kuat berhubungan dengan kejadian kematian leptospirosis. Hal ini berbeda dengan hasil studi Loehoeri (2002), yang menyatakan faktor penting adalah awal masuk perawatan intensif.⁸

Terapi utama ialah dengan antibiotik terutama golongan penisilin. Terapi suportif antara lain berupa pengaturan cairan dan diet, diuretika serta dialisis.¹¹

Mengingat latar belakang tersebut diatas dan masih sedikitnya penelitian mengenai faktor-faktor risiko kematian leptospirosis di Indonesia dan mungkin masih ada faktor-faktor risiko lain, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

I. 2. RUMUSAN MASALAH

Mengacu latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :
Faktor-faktor risiko apakah yang berpengaruh terhadap kematian pada penderita leptospirosis berat yang dirawat di rumah sakit se- Kota Semarang.

I. 3. TUJUAN PENELITIAN

Umum

Mengidentifikasi jenis dan besar pengaruh faktor-faktor demografi, klinis dan laboratorium terhadap kematian pada penderita leptospirosis berat yang dirawat inap di rumah sakit se-Kota Semarang.

Khusus

1. Mengetahui besar pengaruh gejala klinis terhadap risiko kematian pada penderita leptospirosis berat.
2. Mengetahui besar pengaruh tanda klinis terhadap risiko kematian pada penderita leptospirosis berat.
3. Mengetahui besar pengaruh hasil laboratorium terhadap risiko kematian pada penderita leptospirosis berat.
4. Mengetahui besar pengaruh adanya komplikasi terhadap risiko kematian pada penderita leptospirosis berat.
5. Mengetahui besar pengaruh umur terhadap risiko kematian pada penderita leptospirosis berat.
6. Mengetahui besar pengaruh terapi awal terhadap risiko kematian pada penderita leptospirosis berat.

7. Mengetahui besar pengaruh perbedaan gender terhadap risiko kematian pada penderita leptospirosis berat.
8. Mengetahui besar pengaruh riwayat lama sakit sebelum masuk rumah sakit terhadap risiko kematian pada penderita leptospirosis berat.

I. 4. MANFAAT PENELITIAN

Memberikan sumbangan informasi dan bahan masukan bagi klinisi dalam pengelolaan pada penderita leptospirosis berat yang dirawat di rumah sakit se-Kota Semarang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. DEFINISI

Leptospirosis adalah penyakit infeksi akut yang disebabkan spesies *Leptospira interrogans*, bersifat patogen dan menyerang hewan serta manusia (zoonosis).^{1,2}

II.2. ETIOLOGI

Leptospira adalah *spirochaeta* berbentuk spiral, bersifat aerob obligat, bergerak aktif, ukuran 0,1 μm x 6-20 μm . Kedua ujungnya memiliki kait berupa flagellum periplasmik dan berputar pada sumbu panjangnya. Kuman ini dapat tumbuh optimal dalam media nutrisi agar pepton atau serum kelinci 10%, dengan pH 6,8-7,4 dan suhu 28-30⁰ C. Organisme ini termasuk dalam ordo *Spirochaetales*, famili *Leptospiraceae*, genus *Leptospira*.^{1,2,3,5}

Genus *Leptospira* dibagi menjadi 2 spesies yaitu *Leptospira interrogans* yang bersifat patogen dan *Leptospira biflexa* yang bersifat saprofit. *Leptospira interrogans* terdiri dari 24 *serogroup* dengan lebih dari 200 serovar, yaitu :^{1,2}

- | | | |
|-----------------------|-------------|------------|
| - Icterohaemorrhagiae | - Cynopteri | - Javanica |
| - Hebdomadis | - Djasiman | - Sejroe |
| - Autumnalis | - Sarmin | - Panama |
| - Pyrogenes | - Mini | - Pomona |
| - Bataviae | - Tarassovi | - Ranarum |
| - Grippotyphosa | - Ballum | - Manhao |

- | | | |
|-------------|-------------|---------------|
| - Canicola | - Celledoni | - Shermani |
| - Australis | - Louisiana | - Hurstbridge |

II.3. EPIDEMIOLOGI

Leptospirosis merupakan salah satu *re-emerging disease*, sehingga dapat muncul sewaktu-waktu secara sporadis. Penyakit ini tersebar luas di dunia, baik daerah beriklim tropis maupun subtropis. *The International Leptospirosis Society* menyatakan Indonesia sebagai salah satu negara dengan insiden leptospirosis tinggi.⁴ Berdasarkan data Semarang tahun 1998-2000, insiden leptospirosis adalah 1,2 per 100.000 penduduk per tahun.⁵ Di Indonesia, leptospirosis tersebar antara lain di Propinsi Jawa Barat, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, Lampung, Sumatera Selatan, Bengkulu, Riau, Sumatera Barat, Sumatera Utara, Bali, NTB, Sulawesi Selatan, Sulawesi Utara, Kalimantan Timur dan Kalimantan Barat.^{6,7}

Penelitian tentang leptospirosis pertama kali dilakukan oleh Adolf Heil (1886), yang melaporkan adanya penyakit pada manusia dengan gambaran klinis demam, pembesaran hati dan limpa, ikterus dan tanda kerusakan fungsi ginjal. Penyakit tersebut oleh Goldsmith (1887) disebut sebagai *Weil's Disease* dan Inada (1915) berhasil membuktikan bahwa penyakit ini disebabkan oleh *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Sejak itu beberapa jenis leptospira dapat diisolasi baik dari manusia maupun hewan.⁶

Di Indonesia, leptospirosis dilaporkan dalam risalah Partoatmodjo (1964), bahwa sejak tahun 1936 telah diisolasi berbagai serovar leptospira, baik dari hewan liar maupun hewan peliharaan. Esseveld dan Colier (1938) dapat mengisolasi *L. pomona* dan *L. javanica* dari kucing. Serovar *hardjo* diisolasi oleh Wolf (1938) dari darah pekerja kebun

karet di Deli. Kejadian pada manusia dilaporkan oleh Fresh (1971) di Sumatera Selatan dan Pulau Bangka, serta Light (1971) di beberapa rumah sakit di Jakarta.⁶

Penularan ke manusia dapat secara langsung dan tidak langsung, karena dibawa oleh binatang yang terinfeksi leptospira. Binatang yang menjadi sumber penularan leptospirosis adalah rodent (tikus), babi, sapi, kambing, domba, kuda, anjing, kucing, burung, insektivora (landak, kelelawar, tupai). Binatang tersebut dianggap sebagai hospes *reservoir*, dimana leptospira hidup di dalam ginjal ataupun urin. Manusia terinfeksi melalui kontak dengan air, tanah (lumpur), tanaman, makanan minuman yang dikotori air seni hewan penderita leptospirosis. Bakteri leptospira masuk ke dalam tubuh melalui selaput lendir mata, hidung, kulit luka atau saluran cerna.^{6, 8, 9}

Leptospirosis umumnya menyerang para petani, pekerja perkebunan, pekerja tambang/selokan, pekerja rumah potong hewan dan militer. Studi faktor-faktor risiko kejadian penyakit dan kematian pada leptospirosis yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa faktor-faktor risiko yang diduga berhubungan dengan kejadian leptospirosis adalah higiene perorangan seperti kebiasaan mandi, riwayat adanya luka, lingkungan kurang bersih, pekerjaan, sosial ekonomi, banyaknya populasi tikus dalam rumah. Sedangkan faktor risiko yang berpengaruh terhadap kematian leptospirosis adalah umur penderita lebih dari 60 tahun, adanya komplikasi, kadar albumin serum rendah, produksi urin kurang dan kenaikan titer serologik (+). Angka kematian leptospirosis berat masih relatif tinggi berkisar 30-50%, meskipun saat ini ada kecenderungan menurun sampai 20%.^{8, 9}

II.4. PATOGENESIS

Leptospira masuk ke dalam darah melalui *port d'entrée* di kulit, selaput lendir oral, nasal, konjungtiva dan sebagainya, yang selanjutnya berkembang biak dan menyebar melalui aliran darah ke organ-organ dan jaringan tubuh. Kuman leptospira merusak endotel pembuluh darah kecil, sehingga menimbulkan vaskulitis dan peningkatan permeabilitas kapiler, yang menyebabkan kebocoran dan ekstrasvasasi cairan.^{1, 5}

Beberapa faktor virulensi diduga berperan dalam patogenesis penyakit, namun masih belum diketahui dengan pasti. Dalam perkembangan terakhir faktor-faktor tersebut dijelaskan sebagai berikut :

- Produksi toksin

Areán membuktikan produksi toksin oleh leptospira secara in-vivo (Levett, 2001). Aktivitas endotoksin dilaporkan pada beberapa serovar leptospira. Hemolisin diproduksi oleh serovar *ballum*, *hardjo*, *pomona*, *tarassovi* dan *canicola*, yang mengakibatkan lisisnya eritrosit dan membran sel lain yang mengandung fosfolipid. Serovar *pomona* dan *copenhageni* memproduksi sitotoksin protein yang secara in-vivo berhubungan dengan infiltrasi makrofag dan sel polimorfonuklear.^{1, 5}

- Perlekatan (*attachment*)

Leptospira terbukti melekat pada sel epitel. Leptospira yang virulen secara in vitro menempel pada sel epitel renal dan proses adesi ditingkatkan oleh adanya aglutinasi antibodi. Lipopolisakarida (LPS) leptospira memacu perlekatan netrofil pada sel endotel dan agregasi trombosit, serta diduga berperan dalam terjadinya trombositopenia.^{1, 5}

- Mekanisme imunologi

Fase kedua dari leptospirosis akut adalah fase imun, yang ditandai dengan munculnya antibodi terhadap leptospira. Kadar kompleks imun yang berada di sirkulasi berhubungan dengan beratnya gejala penyakit, dan penurunan kadar kompleks imun di sirkulasi sejalan dengan perbaikan klinis.^{1,5}

Pada percobaan dengan babi Guinea menunjukkan bahwa antigen leptospiral terdapat di interstisial ginjal dan IgG serta C3 menumpuk di glomeruli dan dinding kapiler. Uveitis pada percobaan dengan kuda, berhubungan dengan adanya limfosit B pada retina.¹

Antibodi antitrombosit ditemukan pada manusia dengan leptospirosis dan septikemia, yang diduga berperan dalam trombositopenia. Autoantibodi lain seperti IgG antibodi antikardiolipin dan antibodi antinetrofil sitoplasmik diduga berperan dalam patogenesis cedera vaskuler pada leptospirosis. Leptospira yang virulen memacu apoptosis secara in-vivo dan in-vitro. Apoptosis limfosit dipacu oleh TNF α pada percobaan tikus.¹

- Protein permukaan

Membran luar leptospira terdiri dari lipopolisakarida (LPS) dan beberapa lipoprotein. Lipopolisakarida (LPS) bersifat imunogenik dan menentukan spesifisitas serovar. Komponen membran luar leptospira mungkin berperan dalam patogenesis nefritis interstisial.¹

∴ Infeksi leptospira dapat mengakibatkan gangguan hemostasis. Penelitian Jaronvesema dkk (1975) mengemukakan bahwa leptospira dapat menyebabkan pemanjangan masa protrombin serta menurunnya faktor pembekuan V dan X, yang

mungkin terjadi akibat *consumption coagulopathy* dan penurunan produksi faktor tersebut karena gangguan fungsi hati. Pemanjangan masa perdarahan dapat terjadi akibat kerusakan endotel kapiler oleh endotoksin yang dihasilkan leptospira.⁹

Leptospira akan menghilang atau menurun jumlahnya dengan adanya respon imun baik humoral maupun seluler. Leptospira akan dieliminasi dari semua organ, namun leptospira dapat menetap di dalam ginjal dan sebagian akan mencapai *convoluted tubulus*, serta membentuk koloni pada dinding lumen dan selanjutnya masuk dalam kemih. Pada keadaan ini di ginjal dapat terjadi nefritis yang menetap. Leptospira dapat dijumpai dalam air kemih 8 hari sampai beberapa minggu setelah infeksi (fase penyembuhan), bahkan sampai berbulan-bulan / bertahun-tahun.^{5,9}

II.5. GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinis leptospirosis bervariasi mulai dari gejala ringan mirip influenza sampai gejala berat yang sering berakibat fatal. Pendapat terdahulu yang mengatakan bahwa leptospirosis identik dengan *Weil's disease* sesungguhnya tidak tepat. Para ahli membagi penyakit ini menjadi leptospirosis anikterik dan leptospirosis ikterik untuk pendekatan diagnosis klinis dan penanganannya. Masa inkubasi penyakit berkisar antara 2-20 hari, dengan rata-rata 10 hari. Perjalanan klinis leptospirosis umumnya bifasik karena mempunyai 2 fase yaitu fase leptospiremia dan fase imun yang dipisahkan oleh periode asimtomatik. Namun ada juga yang membagi menjadi 3 fase yaitu fase leptospiremia, fase imun dan fase penyembuhan.^{1,2,5,7}

Fase 1 (fase leptospiremia) adalah fase dijumpainya leptospira dalam darah, berlangsung 4-9 hari dan biasanya berakhir dengan menghilangnya gejala dan tanda

klinis untuk sementara (periode asimtomatik) selama 2-3 hari. Fase 2 (fase imun) berkaitan dengan munculnya antibodi IgM dalam sirkulasi. Fase ini ditandai dengan munculnya kembali demam yang tidak melebihi 39°C selama 1-3 hari, kadang disertai meningismus. Pada fase ini dapat dijumpai iridosiklitis, neuritis optik, mielitis, ensefalitis dan neuritis perifer. Fase 3 (fase penyembuhan) terjadi pada minggu ke-2 s/d minggu ke-4, ditandai dengan perbaikan klinis berupa pulihnya kesadaran, hilangnya ikterus, produksi urin membaik, demam dan nyeri otot berangsur-angsur menghilang.^{1, 2, 5, 7}

II.5.1. Leptospirosis anikterik

Manifestasi klinis leptospirosis anikterik diperkirakan mencapai 80 - 90% dari seluruh kasus leptospirosis di masyarakat. Pasien leptospirosis anikterik umumnya tidak berobat karena keluhannya dapat sangat ringan. Leptospirosis anikterik dapat sembuh sendiri (*self-limited*) dan gejala klinisnya menghilang dalam 2-3 minggu. Awitan leptospirosis anikterik mendadak yang ditandai demam ringan atau tinggi bersifat remiten, nyeri kepala, menggigil dan mialgia. Dijumpai nyeri otot betis, punggung dan paha yang sering berakibat pasien mengeluh sulit berjalan. Pemeriksaan fisik yang khas adalah *conjunctival suffusion* dan nyeri tekan daerah betis. Dapat dijumpai kelainan mata berupa uveitis, iridosiklitis. Limfadenopati, hepatomegali, splenomegali dan *rash* makulopapuler jarang ditemukan.^{1, 7, 9}

Gambaran klinis terpenting leptospirosis anikterik adalah meningitis aseptik yang sering terlewatkan karena tidak spesifik. *Leptospira* dapat ditemukan dalam cairan serebrospinal pada fase leptospiremia, namun menghilang pada minggu kedua setelah muncul antibodi dalam fase imun. Nyeri kepala pada fase imun leptospirosis anikterik merupakan petunjuk adanya meningitis aseptik. Pasien leptospirosis anikterik, tes

torniketnya dapat positif sehingga sering didiagnosis sebagai infeksi dengue. Penyakit ini harus dipikirkan sebagai salah satu diagnosis banding penyakit demam akut lain, terutama di daerah endemis.^{1, 5, 7}

II.5.2. Leptospirosis ikterik

Demam pada leptospirosis ikterik dapat persisten sehingga fase imun menjadi tidak jelas atau *overlapping* dengan fase leptospiremia. Ada tidaknya fase imun dipengaruhi oleh jenis serovar, jumlah kuman leptospira, status imunologi dan nutrisi pasien, serta kecepatan pemberian terapi yang tepat. Komplikasi yang terjadi pada leptospirosis ikterik menunjukkan bahwa penyakit ini bersifat multisistem. Berat ringannya ikterik tidak mempunyai nilai prognostik. Bilirubin dapat meningkat tinggi, serum transaminase umumnya sedikit meningkat dan fungsi hati akan kembali normal setelah pasien sembuh. Leptospirosis ikterik merupakan penyebab tersering gagal ginjal akut. Azotemia, oliguria atau anuria umumnya terjadi pada minggu ke-2.^{1, 5, 7}

Pada leptospirosis ikterik sering dijumpai trombositopenia, sedang hipoprotrombinemia terjadi pada sebagian kecil pasien. Komplikasi pada paru berkisar antara 20-70%, umumnya berupa batuk, nyeri dada, hemoptisis, edema paru dan dapat terjadi *Adult Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang fatal. Komplikasi kardiovaskuler dapat berupa miokarditis, gagal jantung kongestif dan gangguan irama jantung. Kelainan gambaran EKG yang tersering adalah blok atrioventrikuler derajat I dan fibrilasi atrium. Hipotensi sering dijumpai pada saat pasien masuk rumah sakit dan sering mengakibatkan gangguan fungsi ginjal. Komplikasi lain yang jarang adalah rhabdomyolisis, *thrombotic thrombocytopenic purpura*, kolesistitis akut tanpa batu,

stenosis aorta, arthritis reaktif, eritema nodosum, epididimitis dan sindroma Guillain-Barre.^{5, 7, 13, 14}

Komplikasi berat seperti miokarditis hemoragik, *multi-organ failure*, perdarahan masif dan ARDS merupakan penyebab utama kematian leptospirosis ikterik. Sedangkan penyebab kematian leptospirosis ikterik di RS. Dr. Kariadi periode 1979-1982 adalah koma uremik, syok septik, gagal kardiorespirasi dan syok hemoragik. Angka kematian leptospirosis ikterik di RS. Dr. Kariadi berkisar 30-50%, meskipun telah mendapatkan terapi. Faktor-faktor prognostik yang berkaitan dengan kematian pada leptospirosis adalah oliguria, hiperkalemi, hipotensi, dispnea, lekositosis $> 12.900/\text{mm}^3$, kelainan EKG dan adanya infiltrat paru pada foto radiologis dada.^{5, 7, 15, 16}

II.6. DIAGNOSIS KLINIS

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis keluhan dan gejala, serta pemeriksaan fisik dan ditunjang oleh pemeriksaan laboratorium. Menurut *The Center for Disease Control of Leptospirosis Report*, diagnosis leptospirosis dibagi dalam 3 klasifikasi, yaitu :^{5, 17}

- *Suspect*, bila ada gejala klinis, tanpa dukungan uji laboratorium.

Diagnosis berdasarkan gejala klinis dan data epidemiologi menurut *Faine score* (tabel 1) yang direkomendasikan WHO tahun 1982.

- *Probable*, bila gejala klinis sesuai leptospirosis dan hasil tes serologi penyaring yaitu *dipstick*, *lateral flow* atau *Dri-Dot* positif.
- Definitif, bila :
 1. Ditemukan leptospira atau antigen leptospira dari spesimen darah, jaringan /

cairan tubuh, dengan pemeriksaan mikroskopik, kultur, inokulasi hewan atau reaksi polimerase berantai.

2. Gejala klinis sesuai leptospirosis dan didukung dengan hasil uji MAT atau IgM ELISA yang positif.

Tabel 1. Kriteria diagnosis leptospirosis menurut Faine, WHO, 1982

Daftar pertanyaan	Jawaban	Nilai
A. Gejala dan laboratorium		
• Sakit kepala mendadak	ya/tidak	2/0
• <i>Conjunctival suffusion</i>	ya/tidak	4/0
• Demam	ya/tidak	2/0
• Demam lebih dari 38 ⁰ C	ya/tidak	2/0
• Meningismus	ya/tidak	4/0
• Meningismus, nyeri otot, <i>conjunctival suffusion</i>	ya/tidak	10/0
• Ikterik	ya/tidak	1/0
• Albuminuria atau azotemia	ya/tidak	2/0
B. Faktor-faktor epidemiologi		
• Riwayat kontak dengan binatang pembawa <i>leptospira</i> , pergi ke hutan, rekreasi, tempat kerja, diduga atau diketahui kontak dengan air yang terkontaminasi	ya/tidak	10/0
C. Hasil laboratorium serologi		
• Serologi (+) dan daerah endemis Serum tunggal (+), titer rendah	ya/tidak	2/0
Serum tunggal (+), titer tinggi	ya/tidak	10/0
Serum sepasang, titer meningkat	ya/tidak	25/0
• Serologi (+) dan bukan daerah endemis Serum tunggal (+), titer rendah	ya/tidak	5/0

Serum tunggal (+), titer tinggi	ya/tidak	15/0
Serum sepasang, titer meningkat	ya/tidak	25/0

Dikutip dari pustaka 17

Berdasarkan kriteria di atas, leptospirosis dapat ditegakkan jika :

- *Suspect* leptospirosis, bila A+B antara 20 – 25
- *Probable* leptospirosis, bila A atau A+B > 26 atau A+B+C > 25

Kriteria diagnosis leptospirosis ini mempunyai beberapa kelemahan. Faktor epidemiologi dalam kriteria diagnosis tersebut mempunyai nilai tinggi jika positif, padahal faktor ini bersifat subyektif dan tidak spesifik. Hasil pemeriksaan serologis dalam kriteria diagnosis tersebut menjadi kendala bagi klinisi, karena pemeriksaan serologis jarang tersedia dan hasilnya baru dapat diperoleh setelah beberapa hari. Karena itu kriteria diagnosis leptospirosis ini harus diterapkan secara hati-hati.^{7,8}

Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan leptospirosis baik subyektif maupun obyektif, merupakan *high index of suspicion* diagnosis leptospirosis pada manusia. Identifikasi faktor-faktor risiko leptospirosis pada saat pasien masuk rumah sakit akan bermanfaat dalam menetapkan diagnosis kerja dan terapi awal. Faktor risiko leptospirosis sangat luas, mencakup beberapa faktor seperti riwayat pekerjaan tertentu, melakukan aktivitas tertentu, faktor lingkungan dan higiene perorangan.^{7,8}

II.7. DIAGNOSIS LABORATORIUM

Gambaran laboratorium pada pemeriksaan darah rutin didapatkan lekositosis, tetapi dapat normal bahkan lekopenia. Pemeriksaan hitung jenis neutrofil meninggi, laju endap darah meningkat, trombositopenia, dan dalam keadaan berat dapat terjadi anemia. Pemeriksaan urinalisa didapatkan proteinuria/albuminuria, silinder hialin atau granuler

dan bentuk *cast* pada fase awal dan akan menghilang dengan cepat. Bila terjadi gangguan fungsi ginjal didapatkan peninggian *blood urea nitrogen* (BUN), ureum dan kreatinin. Bila terjadi gangguan fungsi hati didapatkan peninggian bilirubin dan transaminase, terutama pada keadaan berat. Pada 50 % kasus didapatkan peninggian kreatinin fosfokinase (CPK) rerata 5 kali normal, keadaan ini tidak dijumpai pada hepatitis virus. Pemeriksaan laboratorium spesifik adalah pemeriksaan bakteriologis dan serologis.^{1,9,28}

Pemeriksaan bakteriologis langsung pada darah atau urin dengan mikroskop medan gelap mempunyai nilai positif palsu tinggi, karena filamen protein sering ditemukan pada sampel dan sangat mirip dengan leptospira. Karenanya pemeriksaan ini harus dikerjakan oleh seorang yang berpengalaman. Isolasi leptospira dapat diperoleh secara langsung dari darah, urin, jaringan tubuh atau kultur. Hasil kultur dapat digunakan sebagai diagnosis pasti, namun pemeriksaan mikrobiologi ini tidak dianjurkan sebagai *gold standard* karena sensitivitasnya rendah (20%) dan hasilnya baru diketahui setelah beberapa minggu.^{5,7}

Pemeriksaan serologi. Diagnosis laboratorium leptospirosis terutama didasarkan atas pemeriksaan serologi. Pemeriksaan serologi yang sering digunakan adalah *Microscopic Agglutination Test* (MAT), *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan *immuno-fluorescent antibody test*. Pemeriksaan ini tidak mudah dikerjakan, memerlukan peralatan khusus, serta petugas terlatih. Tes serologi penyaring leptospirosis yang cepat, telah dikembangkan oleh *The Royal Tropical Institute* (KIT) Amsterdam dengan menggunakan metode *dipstick assay*, *lateral flow assay* dan *latex based agglutination test* (*LeptoTek Dri-DotTM*). Saat ini pemeriksaan molekuler telah dikembangkan untuk diagnosis leptospirosis. DNA leptospira dapat dideteksi dengan

metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dari spesimen serum, urin, *humour aqueous*, cairan serebrospinal dan jaringan otopsi.^{5,7}

II.7.1. *Microscopic Agglutination Test (MAT)*

MAT adalah pemeriksaan secara mikroskopik untuk mendeteksi titer antibodi aglutinasi. Prinsip uji MAT adalah serum diencerkan secara serial, kemudian dicampur dengan suspensi kuman leptospira hidup pada suhu dan waktu tertentu, dan dicari aglutinasi 50% sebagai *end point titre* dengan mikroskop lapang gelap.⁵

Pemeriksaan MAT merupakan tes referensi utama dan sering digunakan sebagai *gold standard* dalam mengevaluasi tes diagnostik leptospirosis yang baru, karena mempunyai sensitivitas tinggi. MAT mendeteksi antibodi pada tingkat serovar, sehingga dapat mengidentifikasi *strain* leptospira. Pemeriksaan ini memerlukan panel suspensi kuman leptospira hidup dari semua jenis serovar dan sepasang sera dari pasien pada periode akut dan 5-7 hari sesudahnya. Pemeriksaan MAT dikatakan positif bila terjadi serokonversi berupa kenaikan titer 4 kali atau titer $\geq 1 : 320$ dengan satu atau lebih antigen tanpa kenaikan titer.^{7,10}

Kelemahan MAT adalah memerlukan fasilitas biakan untuk memelihara kuman leptospira (media cair EMJH/*Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris*), teknik pemeriksaannya sulit dan lama. Antibodi tidak dapat dideteksi bila panel kuman leptospira tidak lengkap dan ada kemungkinan munculnya serovar baru yang belum diketahui. Di Indonesia, pemeriksaan MAT hanya dapat dilakukan di laboratorium Bagian Mikrobiologi FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang dan laboratorium Badan Penelitian Veteriner Bogor.^{5,7}

II.7.2. Macroscopic Slide Agglutination Test (MSAT)

Prinsip uji MSAT sama dengan MAT, namun secara makroskopik di atas kaca obyektif. Hasil reaksi dinilai secara semi kuantitatif dengan mata telanjang. Interpretasi hasil sama dengan MAT. Uji MSAT kurang spesifik dibanding dengan MAT.^{5, 18}

II.7.3. Dipstick assay

Dasar pemeriksaan ini adalah pendeteksian IgM *leptospira-specific* dalam serum manusia. Metode ini sederhana, praktis, relatif cepat, memerlukan waktu 2,5-3 jam. Metode ini hanya menggunakan tabung reaksi, reagen, pita celup *dipstick* dan *sentrifuge* untuk memproses serum pasien, serta tidak memerlukan tempat khusus seperti pada metode MAT. Metode ini menggunakan antigen *leptospira* yang telah difiksasi sebagai pita antigen yang dilekatkan pada *dipstick* sehingga relatif aman dan tidak ada risiko tertular.^{5, 7}

Hasil evaluasi *multi-center LEPTO dipstick-assay* (LDA) di 22 negara termasuk Indonesia menunjukkan bahwa, sensitivitas LDA masing-masing adalah 84,5% dan 92,1% pada serum yang diambil dalam periode 1-10 hari dan > 10 hari sakit. Sedangkan spesifisitas LDA masing-masing adalah 87,5% dan 94,4% pada serum yang diambil dalam periode 1-10 hari dan > 10 hari sakit.^{7, 19}

II.7.4. Lateral flow assay

Metode ini dasar pemeriksaannya sama yaitu mendeteksi IgM *leptospira-specific*, dengan teknik *lateral flow* dan hasilnya dapat dibaca dalam waktu 10 menit. Teknik ini terdiri atas suatu pita pendeteksi yang terbuat dari nitroselulose, salah satu sisinya dilapisi bantalan berisi reagen *dried colloidal gold-labelled anti-human IgM antibody* dan sisi yang lain terdapat bantalan penyerap.^{5, 7}

Hasil evaluasi *LeptoTek Lateral FlowTM* (bioMerieux bv, Boxtel, NL) menunjukkan nilai diagnostik yang baik, yaitu mempunyai sensitivitas 85,8% dan spesifisitas 93,6%. Nilai ramal positifnya adalah 93,7% pada serum pasien yang diambil dalam periode 10 hari pertama dan 98,1% pada periode > 10 hari perjalanan penyakit. Tes ini menunjukkan persesuaian yang baik dengan tes *Leptospira IgM ELISA*, dengan *kappa index of agreement* 91,8%.^{7, 20}

II.7.5. Latex based agglutination test

Tes diagnostik dengan metode ini diberi nama *LeptoTek Dri-DotTM* (bioMerieux bv, Boxtel, NL). Tes ini lebih praktis dan lebih cepat. Dasar kerja tes ini sama dengan metode sebelumnya. Dalam tes ini, 10 µl serum pasien ditetaskan pada sebuah kartu aglutinasi, kemudian reagen pendeteksi dicampurkan dengan menggunakan spatula plastik sekali pakai. Hasil dibaca setelah 30 detik dan dinyatakan positif bila terjadi aglutinasi.^{5, 7}

Hasil evaluasi *LeptoTek Dri-DotTM* (bioMerieux bv, Boxtel, NL) menunjukkan sensitivitas 72,3% dan 88,2% pada serum yang dikumpulkan dalam periode 10 hari dan > 10 hari perjalanan penyakit. Spesifisitasnya 93,8% dan 89,8% pada serum yang dikumpulkan dalam periode 10 hari dan > 10 hari perjalanan penyakit.^{7, 21}

II.8. KOMPLIKASI

Komplikasi yang sering terjadi pada penderita Leptospirosis antara lain :

II.8.1. Gagal ginjal

Keterlibatan ginjal pada leptospirosis sangat bervariasi dari insufisiensi ginjal ringan samapai gagal ginjal akut (GGA) yang fatal. Gagal ginjal akut pada leptospirosis disebut sindroma pseudohepatorenal. Selama periode demam ditemukan albuminuria,

piuria, hematuria, disusul dengan adanya azotemia, bilirubinuria, urobilinuria. Manifestasi klinik gagal ginjal akut pada leptospirosis ada 2 tipe yaitu gagal ginjal akut oliguri dan gagal ginjal akut non oliguri dengan tipe katabolik, dimana produksi ureum lebih tinggi 60 mg%/ 24 jam. Disebut gagal ginjal oliguri bila produksi urin < 500 ml / 24 jam, dan disebut anuri bila produksi urin < 100 ml/ 24 jam. Prognosis gagal ginjal akut non oliguri lebih baik di banding gagal ginjal oliguri.²⁷

Terjadinya gagal ginjal akut pada leptospirosis melalui 3 mekanisme :²⁷

1. Invasi / nefrotoksik langsung dari leptospira.

Invasi leptospira menyebabkan kerusakan tubulus dan glomerulus sebagai efek langsung dari migrasi leptospira yang menyebar hematogen ke kapiler peritubuler menuju jaringan interstitium tubulus dan lumen tubulus. Kerusakan jaringan tidak jelas apakah hanya efek migrasi atau efek endotoksin leptospira.

2. Reaksi imunologi

Reaksi imunologi berlangsung cepat, adanya kompleks imun dalam sirkulasi dan endapan komplemen dan adanya *electron dense bodies* pada glomerulus membuktikan adanya proses *immune complex glomerulonephritis*, dan terjadi tubulointerstitial nephritis (TIN).

3. Reaksi non spesifik terhadap infeksi seperti infeksi yang lain

Iskemia ginjal

- Hipovolemia dan hipotensi sebagai akibat adanya :
 - intake cairan yang kurang
 - meningkatnya evaporasi oleh karena demam

- pelepasan kinin, histamin serotonin, prostaglandin semua ini akan menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler sehingga terjadi kebocoran albumin dan cairan ekstrasvaskuler.
- Pelepasan sitokin akibat kerusakan endotel yang menyebabkan permeabilitas sel dan vaskuler meningkat.
- Hipovolemia dan hemokonsentrasi akan merangsang RAA dan menyebabkan vasokonstriksi.
- Hiperfibrinogenemia akibat kerusakan endotel kapiler (DIC) menyebabkan viskositas darah meningkat.

Iskemia ginjal, glomerulonefritis dan TIN, invasi kuman menyebabkan terjadinya nekrosis (GGA) sehingga terjadi pelepasan mediator inflamasi (*TNF- α , IL-1, PAF, PDGF β , TXA₂, LTC₄, TGF β*) dan terekspresinya *leucocyte adhesion molecules* yang akan meregulasi fungsi leukosit sebagai respon adanya *renal injury*.

Bentuk Gagal ginjal akut pada leptospirosis :

1. Gagal ginjal akut oliguria

Termasuk disini adalah produksi urin < 600 ml / 24 jam dan penderita sudah dalam keadaan hidrasi yang baik, kadar kreatinin darah > 2 gr%. Terjadi kira-kira pada 54% penderita leptospirosis, dan mempunyai mortalitas yang tinggi serta prognosis yang kurang baik. Faktor-faktor yang meramalkan prognosis kurang baik adalah : adanya oliguri / anuri yang berlangsung lama, BUN selalu meningkat > 60 mg% / 24 jam, rasio ureum urin : darah tidak meningkat.

2. Gagal ginjal akut non oliguri

Terdapat 50% dari leptospirosis, produksi urin > 600 ml / 24 jam, mortalitas lebih rendah dibandingkan GGA oliguri.

GGA oliguri mempunyai prognosis yang kurang baik, dengan mortalitas 50-90 %. Hemodialisis tidak lebih menguntungkan untuk terapi pengganti pada GGA leptospirosis, lebih dipilih tindakan dialisis peritoneal bila telah ada indikasi. Imam Parsudi (1976), Dialisis peritoneal pada GGA leptospirosis disamping dapat mengoreksi kelainan biokimiawi akibat GGA, juga dapat mengeluarkan bahan-bahan toksik akibat penurunan faal hati.²⁷

Histopatolgi : dengan pemeriksaan mikroskop elektron pada GGA oliguri nampak adanya gambaran obstruksi tubulus, nekrosis tubulus dan endapan komplemen pada membran basalis glomerulus, dan infiltrasi sel radang pada jaringan interstitialis. Pada GGA non oliguri nampak edem pada tubulus dan jaringan interstitium tanpa adanya nekrosis. Duktus kolektikus pars medularis resisten terhadap vasopresin, sehingga tidak mampu memekatkan urin dan terjadi poliuri.²⁷

II.8.2. Perdarahan paru

Kelainan paru berupa *hemorrhagic pneumonitis*, patogenesisnya tidak jelas diduga akibat dari endotoksin langsung yang kemudian menyebabkan kerusakan kapiler. Hemoptisis terjadi pada awal septikemia. Perdarahan terjadi pada pleura, alveoli, trakheobronkhial, kelainan berupa : kongesti septum paru, perdarahan alveoli yang multifokal, infiltrasi sel mononuklear. Manifestasi klinis : batuk, *blood tinged sputum* sampai terjadi hemoptisis masif sehingga menyebabkan asfiksia.^{14,28}

II.8.3. Liver failure

Terjadinya ikterik pada hari ke-4 – 6, dapat juga terjadi pada hari ke-2 atau ke-9. Pada hati terjadi nekrosis sentrolobuler dengan proliferasi sel Kupfer. Terjadinya ikterik pada leptospirosis disebabkan oleh beberapa hal antara lain : ^{28,29}

1. Kerusakan sel hati.
2. Gangguan fungsi ginjal, yang akan menurunkan eksresi bilirubin, sehingga meningkatkan kadar bilirubin darah.
3. Terjadinya perdarahan pada jaringan dan hemolisis intravaskuler akan meningkatkan kadar bilirubin.
4. Proliferasi sel Kupfer sehingga terjadi kolestatik intrahepatik.

Kerusakan parenkhim hati di sebabkan antara lain : Penurunan *hepatic flow* dan toksin yang dilepas leptospira. Histopatologi : gambaran histologi tidak spesifik pada leptospirosis, karena disosiasi sel hati, proliferasi histiositik dan perubahan peri porta terlihat juga pada penyakit infeksi lain yang parah. ^{28,29}

II.8.4. Perdarahan gastrointestinal

Perdarahan terjadi akibat adanya lesi endotel kapiler. ^{1,5,28}

II.8.5. Shock

Infeksi akan menyebabkan terjadinya perubahan homeostasis tubuh yang mempunyai peran pada timbulnya kerusakan jaringan, perubahan ini adalah hipovolemia, hiperviskositas koagulasi. Hipovolemia terjadi akibat intake cairan yang kurang, meningkatnya permeabilitas kapiler oleh efek dari bahan-bahan mediator yang dilepaskan sebagai respon adanya infeksi. Koagulasi intravaskuler, sifatnya minor, terjadi peningkatan LPS yang akan mempengaruhi keadaan pada mikrosirkulasi sehingga terjadi

stasis kapiler dan anoxia jaringan. Hiperviskositas, akibat dari pelepasan bahan-bahan mediator terjadi permeabilitas kapiler meningkat, keadaan ini menyebabkan hipoperfusi jaringan sehingga menyokong terjadinya disfungsi organ.^{1,5,28}

II.8.6. Miokarditis

Komplikasi pada kardiovaskuler pada leptospirosis dapat berupa gangguan sistim konduksi, miokarditis, perikarditis, endokarditis dan arteritis koroner. Manifestasi klinis miokarditis sangat bervariasi dari tanpa keluhan sampai bentuk yang berat berupa gagal jantung kongestif yang fatal. Keadaan ini diduga sehubungan dengan kerentanan secara genetik yang berbeda-beda pada setiap penderita.^{9,28,30}

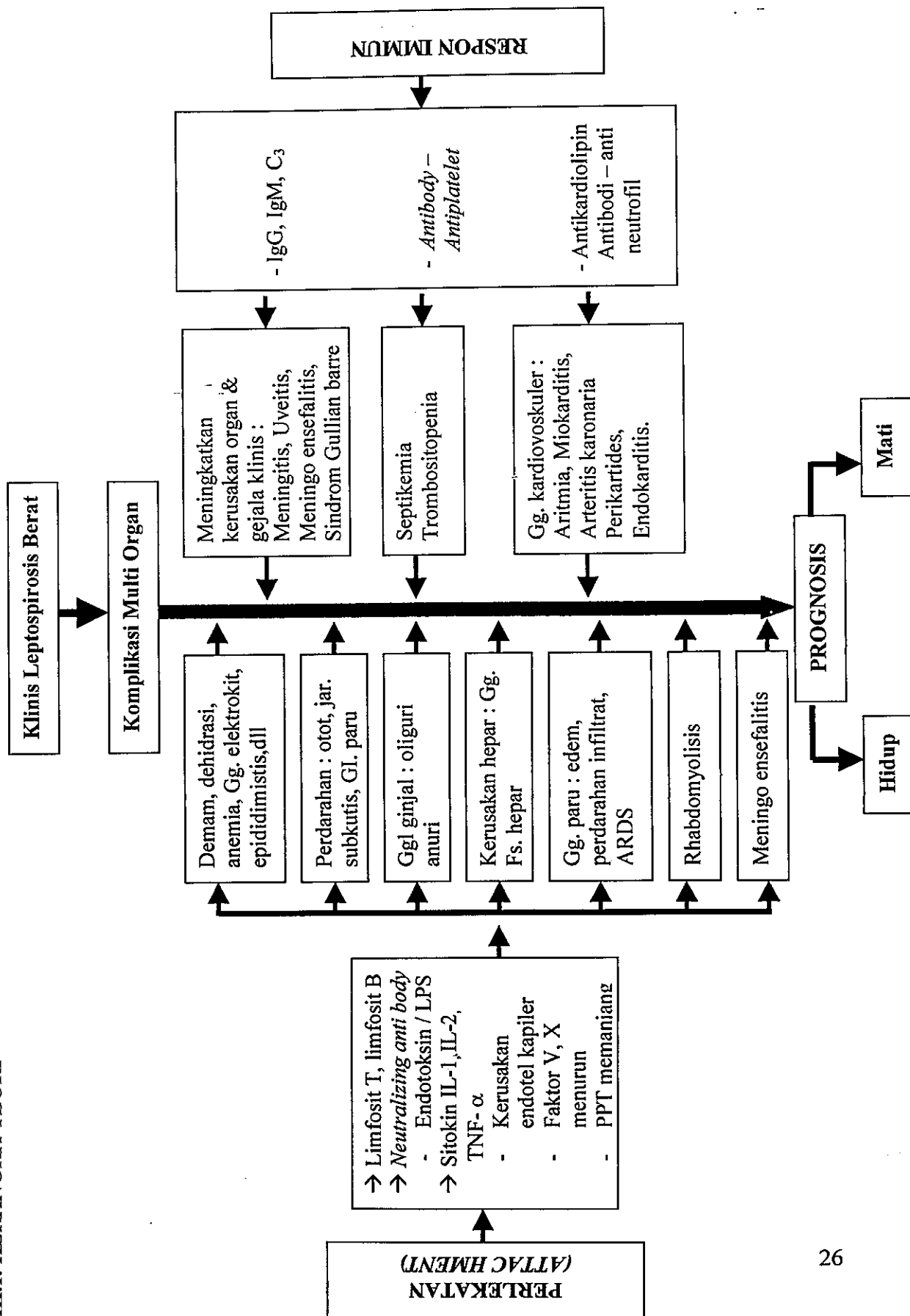
Manifestasi klinik miokarditis jarang didapatkan pada saat puncak infeksi karena akan tertutup oleh manifestasi penyakit infeksi sistemik dan baru jelas saat fase pemulihan. Sebagian akan berlanjut menjadi bentuk kardiomiopati kongestif / *dilated*. Juga akan menjadi penyebab aritmia, gangguan konduksi atau payah jantung yang secara struktural dianggap normal.^{9,28,30}

II.8.7. Encephalopathy

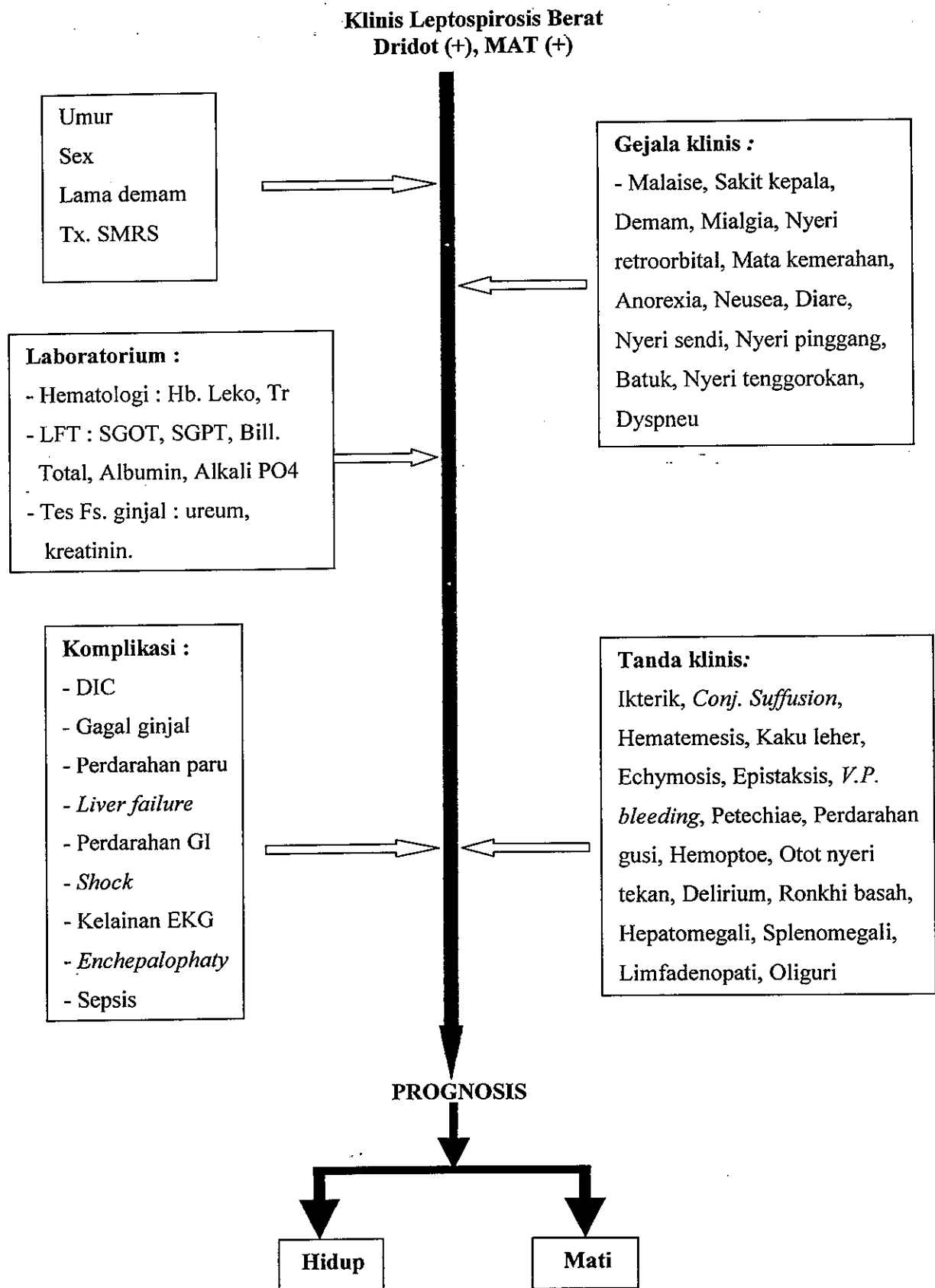
Didapatkan gejala meningitis atau meningoensepalitis, nyeri kepala, pada cairan serebrospinalis (LCS) didapatkan pleositosis, santokrom, hitung sel leukosit $10-100/\text{mm}^3$, sel terbanyak sel leukosit neutrofil atau sel mononuklear, glukosa dapat normal atau rendah, protein meningkat (dapat mencapai 100 mg%). Kadang-kadang didapatkan tanda-tanda meningismus tanpa adanya kelainan LCS, sindroma Gullian Barre. Pada pemeriksaan patologi didapatkan : infiltrasi limfosit pada selaput otak dan LCS yang pleositosis. Setiap serotip leptospira yang patologis mungkin dapat menyebabkan meningitis aseptik, paling sering Conikola, Icterohaemorrhagiae dan Pamona.^{9,28}

III.1. KERANGKA TEORI

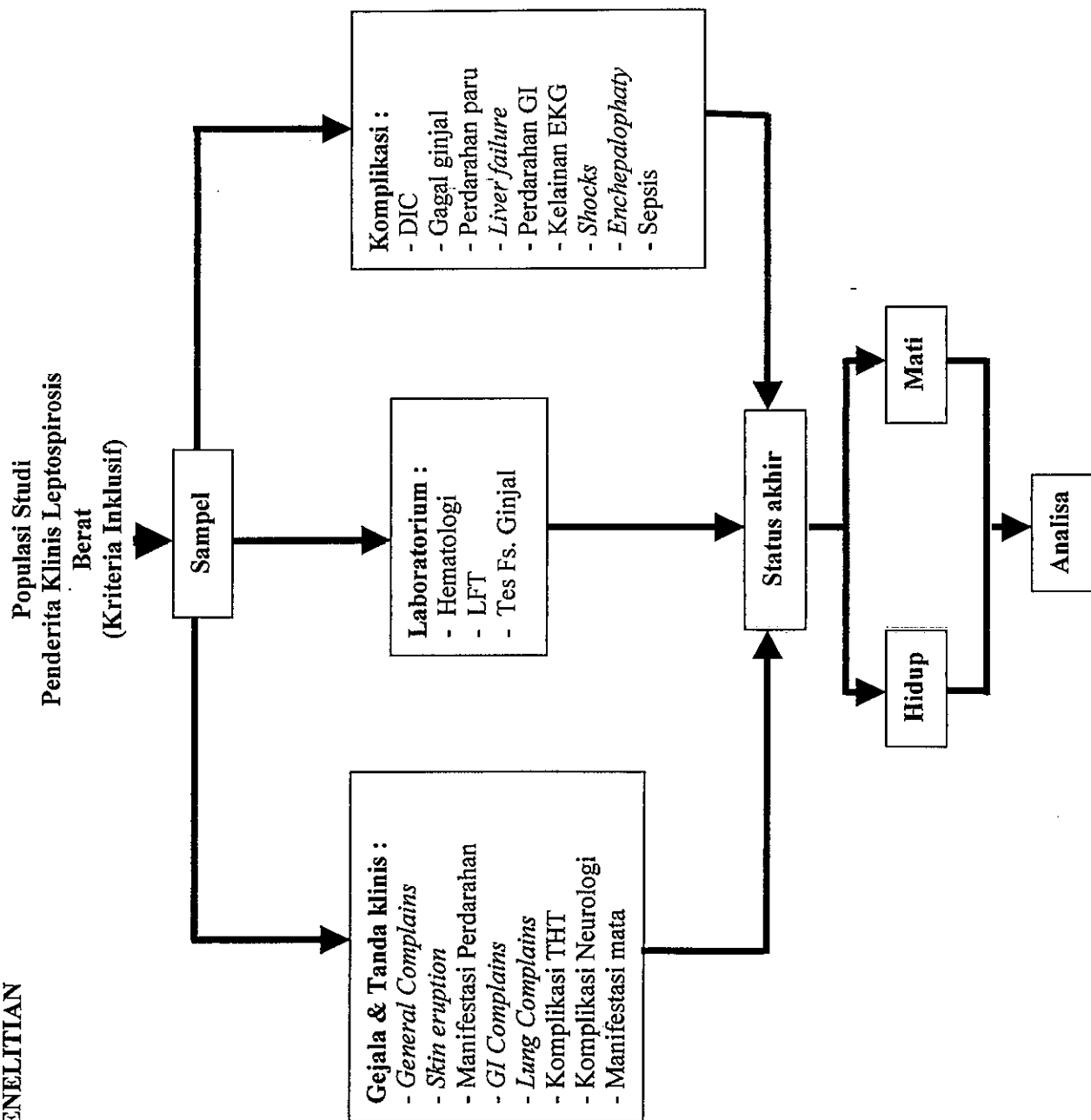
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, ALUR PENELITIAN



III.2. KERANGKA KONSEP



III.3. ALUR PENELITIAN



BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. RANCANGAN PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan adalah potong lintang (*Cross sectional study*) untuk mengetahui faktor-faktor risiko kematian pada penderita leptospirosis berat.

IV.2. TEMPAT DAN WAKTU

Tempat : Rumah sakit se-Kota Semarang, meliputi RS. Dr. Kariadi, RSUD

Kota Semarang, RS. Telogorejo, RS. St. Elisabeth, RS. Roemani,

RS. Panti Wilasa Citarum dan RS. Panti Wilasa Dr. Cipto, RSI.

Demak.

Waktu : November 2002 – Mei 2005

IV.3. POPULASI PENELITIAN

1. Populasi studi : Penderita secara klinik dicurigai Leptospirosis berat yang dirawat di rumah sakit se- Kota Semarang selama periode waktu November 2002 sampai dengan Mei 2005.
2. Subyek penelitian : populasi studi yang memenuhi kriteria subyek

IV.4. KRITERIA SUBYEK

Kriteria Inklusi bagi penderita untuk dapat diikuti sertakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

A. Gejala dan tanda

- *Conjunctival suffusion* bilateral
- Demam > 38° C
- Nyeri otot terutama otot betis
- Ikterik

- B. Faktor epidemiologi seperti riwayat kontak dengan binatang, ke hutan, tempat rekreasi, kerja atau diduga diketahui kontak dengan air yang terkontaminasi.
- C. Didapatkan hasil yang positif pada pemeriksaan Dri-Dot dan MAT
- D. Bersedia ikut dalam penelitian ini yang dikuatkan dengan *informed consent*.

Kriteria Eklusi :

- Tidak bersedia ikut dalam penelitian ini, tidak bersedia diambil darah untuk pemeriksaan laboratorium penelitian ini.

IV.5. BESAR SAMPEL (PENDERITA)

Penderita adalah anggota populasi penelitian yang dipilih dan memenuhi kriteria subyek selama rentan waktu yang telah ditentukan.

IV.6 . BAHAN DAN ALAT

- Catatan medik penderita
- Formulir observasi
- Alat pemeriksaan fisik (termometer, tensi, dll)
- Sputum *disposable*
- *Vacutainer*
- *Timer*
- *Sentrifuge*
- Elektrokardiografi
- Lepto Dri-Dot

IV.7. DEFINISI OPERASIONAL

1. Umur : penderita yang diteliti umur > 14 tahun, skala pengukuran ratio.

2. Jenis kelamin : penderita yang diteliti dikelompokkan menurut jenis kelamin, skala pengukuran : nominal yaitu laki-laki dan perempuan.
3. Lama sakit sebelum masuk rumah sakit : jangka waktu (hari) penderita sakit sebelum mencari pengobatan ke RS.
4. Pengobatan sebelum masuk rumah sakit : obat yang diminum penderita sebelum perawatan di RS.
5. Sakit kepala mendadak : sakit secara tiba-tiba yang dirasakan di seluruh kepala, berdenyut, seperti dipukul.
6. *Conjunctival suffusion* : kemerahan pada konjungtiva bulbi disertai pelebaran pembuluh darahnya.
7. Demam persisten : peningkatan suhu badan dengan variasi suhu harian tidak lebih dari satu derajat.
8. Meningism : terdapat tanda rangsang meningeal.
9. Nyeri otot (Myalgia) : nyeri bila dilakukan perabaan atau pemijatan terutama otot betis.
10. Ikterik : terdapat warna kekuningan pada sclera.
11. Anemia : bila kadar hemoglobin $< 12 \text{ gr\%}$ (wanita) dan $< 13 \text{ gr\%}$ (laki-laki).
12. Lekositosis : peningkatan hitung lekosit $> 10.000 / \text{mm}^3$.
13. Trombositopenia : penurunan hitung trombosit $< 150.000 / \text{mm}^3$.
14. Azotemia : terdapat peningkatan ureum dan kreatinin darah (ureum $> 40 \text{ mg\%}$, kreatinin $> 1,8 \text{ mg\%}$).
15. Hipoalbuminemia : kadar albumin yang diperiksa dari penderita $< 3 \text{ gr\%}$.
16. Hiperbilirubinemia : kadar bilirubin total $> 1,2 \text{ mg\%}$.
17. SGOT/ SGPT meningkat : kadar SGOT / SGPT yang diperiksa meningkat 2 - 3 X normal.

18. Alkali Fosfatase meningkat : kadar Alkali fosfatase yang diperiksa > 170 IU/L
19. Oligouria yaitu produksi urin dibawah 250 cc / 24 jam.
20. Dri-dot : suatu alat untuk mendeteksi antigen (IgM) spesifik leptospirosis. Dri-dot positif bila terjadi gumpalan pada pemeriksaan.
21. Ronkhi basah : pada auskultasi paru terdengar akibat reaksi peradangan
22. Komplikasi : adalah komplikasi yang terjadi selama perawatan di rumah sakit, komplikasi yang menyebabkan terjadinya kematian.
23. Kelainan EKG (Elektrokardiografi) : gangguan hantaran / irama dari rekaman potensial listrik yang ditimbulkan sebagai aktivitas jantung
24. Penderita hidup : adalah penderita yang dikatakan sembuh leptospirosis pada akhir perawatan baik dilakukan peritoneal dialisis atau tidak dilakukan.
25. Penderita meninggal : adalah penderita yang dinyatakan meninggal oleh dokter selama perawatan di RS.

IV.8. CARA PENGUMPULAN DATA

A. Cara kerja

- Penderita yang rawat inap di rumah sakit se-Kota Semarang dan memenuhi kriteria subyek, dipilih sebagai calon subyek penelitian.
- Sebelum penelitian dimulai dijelaskan kepada penderita tentang tujuan penelitian, prosedur pemeriksaan dan manfaat yang akan diperoleh
- Penderita yang setuju dilakukan penelitian diminta bukti persetujuannya secara tertulis dengan membubuhkan tanda tangan atau cap jempol
- Penderita kemudian dicatat nama, umur, jenis kelamin, lama menderita sakit, obat yang diminum sebelum masuk RS, alamat, dan anamnesis lain yang diperlukan untuk kepentingan penelitian baik kepada penderita atau keluarga

- Pemeriksaan fisik dilakukan untuk menentukan tanda klinis leptospirosis berat yang ada pada penderita
- Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari pertama penderita masuk rumah sakit, atas persetujuan tertulis dari yang bersangkutan ataupun orang yang bertanggung jawab terhadap penderita.
- Selanjutnya darah penderita dibawa ke laboratorium untuk dilakukan centrifuge, dan setelah didapatkan serum diambil 10 μ dilakukan pemeriksaan Dri-Dot, dengan cara meneteskan serum tersebut disamping dari reagen yang sudah terfiksir pada kertas serta dilakukan pencampuran dengan stik sekali pakai dan dibaca dalam waktu 10 detik, bila terjadi aglutinasi maka test tersebut dinyatakan positif, bila tidak terjadi aglutinasi test dinyatakan negatif.
- Pada hari yang bersamaan juga dilakukan pemeriksaan EKG dan pengambilan sampel untuk pemeriksaan laboratorium yang ada kaitannya dengan variabel independen dan variabel lain yang terdapat pada penderita leptospirosis berat. (hematologi, tes fungsi ginjal, tes fungsi liver) dilakukan di laboratorium Patologi klinik FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang.
- Pada hari pertama dan ke-7 juga dilakukan pengambilan serum untuk pemeriksaan MAT yang dikirim ke Laboratorium Bioteknologi FK UNDIP untuk disimpan pada suhu -80°C . Pemeriksaan MAT dilakukan di laboratorium Bagian Mikrobiologi FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang.
- Pengumpulan data dilakukan oleh peneliti, dibantu oleh dokter dan perawat di bangsal responden tersebut dirawat.
- Hasil penelitian dicatat pada formulir penelitian dan kemudian dilakukan analisis.

IV.9. ANALISIS STATISTIK

Data yang sudah terkumpul kemudian di-*edit*, di-*coding* dan di-*entry* ke dalam *file* komputer dengan menggunakan program SPSS *for windows* versi 11,5. Setelah di *clearity* maka data akan di analisis secara statistik yang meliputi :

1. Analisis Univariate

Uji deskriptif yang bertujuan untuk menggambarkan distribusi frekuensi faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian kematian pada penderita leptospirosis berat. Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

2. Analisis Bivariate

Bertujuan untuk mengetahui besar hubungan variabel bebas terhadap kejadian kematian.

3. Analisis Multivariate

Menggunakan uji regresi logistik ganda, untuk mengetahui besar pengaruh variabel bebas terhadap kejadian kematian. Dengan suatu *modeling* semua kandidat variabel bebas ($p < 0,25$) dimasukkan ke persamaan regresi logistik ganda interpretasi hasil $p \leq 0,05$ berarti variabel bebas berpengaruh terhadap kejadian kematian.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS

Selama penelitian didapatkan 56 penderita yang memenuhi kriteria. Dari semua penderita dilakukan anamnesis secara auto dan allo anamnesis dengan keluarga penderita, pemeriksaan fisik, pemeriksaan EKG dan pemeriksaan laboratorium darah (hematologi, tes fungsi ginjal, tes fungsi liver, serologi).

Semua subyek penelitian tersebut adalah penderita yang dirawat di beberapa rumah sakit di Kota Semarang, meliputi : RS. Dr. Kariadi 32 (57,1%), RSU. Kota Semarang 6 (10,7%), RS. Telogorejo 3 (5,4%), RS. Elisabeth 3 (5,4%), RS. Roemani 3 (5,4%), RS. Panti Wilasa Citarum 3 (5,4%), RS. Panti Wilasa Dr. Cipto 3 (5,4%). RSI. Demak 3 (5,4%).

Tabel 2
Distribusi Frekuensi RS Tempat Perawatan Penderita

No	Nama RS	F	%
1.	RS. Dr. Kariadi	32	57,1
2.	RSU. Kota Semarang	6	10,7
3.	RS. Telogorejo	3	5,4
4.	RS. Elisabeth	3	5,4
5.	RS. Roemani	3	5,4
6.	RS. Panti Wilasa Citarum	3	5,4
7.	RS. Panti Wilasa Dr. Cipto	3	5,4
8.	RSI. Demak	3	5,4
	Total	56	100,0

V.1. Analisis Data

A. Karakteristik Penderita :

1. Karakter Demografi Penderita

a. Jenis kelamin

Populasi subyek dari 56 penderita terdiri dari 38 (67,9%) pria dan 18 (32,1%) wanita, dengan ratio perbandingan pria : wanita adalah 2,1 : 1.

Tabel 3
Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Penderita Leptospirosis Berat yang dirawat di RS. se- Kota Semarang, dihubungkan dengan kematian.
November 2002 – Mei 2005. (n = 56)

	Hidup		Mati	
Variabel	F	%	F	%
Jenis kelamin				
a. Pria	28	66,7	10	71,4
b. Wanita	14	33,3	4	28,6
Total	42	100	14	100

$\chi^2 = 0,109$. $p = 0,70$

b. Umur

Usia termuda 18 tahun yang tertua 75 tahun, dengan rata-rata usia 43,5 tahun (SD 15,6). Distribusi subyek berdasar golongan usia terbanyak 40 - 49 tahun (26,2%). Pada penelitian ini usia > 60 tahun 19,6% dan yang meninggal 14,3%.

Tabel 4
Distribusi Frekuensi Umur Penderita Leptospirosis Berat yang dirawat
di RS. se- Kota Semarang, dihubungkan dengan kematian.
November 2002 – Mei 2005 (n = 56)

	Hidup		Mati	
Variabel	F	%	F	%
Umur / tahun				
a. ≥ 60 tahun	3	7,1	8	57,2
b. 50 – 59 tahun	9	21,4	1	7,1
c. 40 – 49 tahun	11	26,2	1	7,1
d. 30 – 39 tahun	10	23,8	1	7,1
e. 20 – 29 tahun	7	16,7	3	21,4
f. ≤ 19 tahun	2	4,8	0	0
Total	42	100	14	100

$X^2 = 18,63$. $p = 0,002$

c. Lama demam hingga mendapat pengobatan.

Lama demam yang dihitung dari saat penderita merasa demam sampai mendapat pengobatan di rumah sakit, dokter, pelayanan kesehatan. Didapatkan terbanyak kelompok demam 5 – 9 hari 71,4% dan yang meninggal 19,6%. Lama demam sampai mendapat pengobatan minimal 3 hari dan maksimal 16 hari dengan rata-rata 6,8 (SD 2,5) hari.

Tabel 5
Distribusi Frekuensi Lama demam Penderita Leptospirosis Berat yang dirawat di
RS. se- Kota Semarang, dihubungkan dengan kematian
November 2002 – Mei 2005 (n = 56)

	Hidup		Mati	
Variabel	F	%	F	%
Lama Demam SMRS				
a. > 15 hari	0	0	1	7,1
b. 10 – 14 hari	5	11,9	0	0
c. 5 – 9 hari	29	69	11	78,6
d. 0 – 4 hari	8	19	2	14,3
Total	42	100	14	100

$X^2 = 18,71$. $p = 0,005$

d. Terapi sebelum mendapat perawatan

Pengobatan / obat yang diminum sebelum penderita mendapat perawatan di rumah sakit (SMRS). Untuk memudahkan analisis data, maka responden dikategorikan menjadi kelompok tanpa pengobatan 4 (7,1%), yang mati 1,8% dan kelompok dengan pengobatan antibiotik dan antipiretik (Amoksilin dan parasetamol) 92,9% dan yang meninggal 23,2%.

Tabel 6
Distribusi Frekuensi Terapi SMRS Penderita Leptospirosis Berat yang dirawat di RS. se- Kota Semarang, dihubungkan dengan kematian November 2002 – Mei 2005 (n = 56)

	Hidup		Mati	
Variabel	F	%	F	%
Terapi SMRS				
a. Tanpa pengobatan	3	7,1	- 1	7,1
b. Pengobatan	39	92,9	13	92,9
Total	42	100	14	100

$X^2 = 4,93$. $p = 0,17$

b. Karakteristik Gejala dan Tanda klinis, laboratorium dan komplikasi

Analisis variabel-variabel tersebut dirangkum menjadi satu dan dapat dilihat bersama dengan hasil analisis Bivariat.

c. Analisis Bivariat

• Rangkuman Analisis Bivariat

Karakteristik penderita meliputi karakter demografi, gejala dan tanda klinis, laboratorium serta komplikasi.

Tabel 7
Rangkuman Analisis Bivariat Karakteristik Penderita Terhadap kematian
Penderita Leptospirosis Berat yang dirawat di RS. se-Kota Semarang
November 2002 – Mei 2005 (n = 56)

No	Variabel (ya, tidak)	Hidup (n = 42) f %		Mati (n = 14) f %		X ²	p	OR	95% CI
Demografi									
1.	Jenis Kelamin					0,109	0,70	0,80	0,2 – 3,0
2.	Umur					18,63	0,002		
3.	Lama demam SMRS					18,71	0,005		
4.	Terapi SMRS					4,93	0,17		
Gejala klinis									
5.	Malaise	42/0	100/0	14/0	100/0				
6.	Sakit kepala	42/0	100/0	14/0	100/0				
7.	Demam	42/0	100/0	14/0	100/0				
8.	Mialgia	42/0	100/0	14/0	100/0				
9.	Nyeri retroorbital	21/21	50/50	5/9	36/64	0,86	0,35	0,56	015 – 1,94
10.	Muka kemerahan	19/23	45/55	8/6	57/43	0,59	0,44	1,61	0,48 - 5,47
11.	Anorexia	42/0	100/0	14/0	100/0				
12.	Nausea	42/0	100/0	14/0	100/0				
13.	Diare	8/34	19/81	2/12	14/86	0,16	0,69	0,71	0,13 - 3,81
14.	Nyeri sendi	31/11	74/26	11/3	79/21	0,13	0,72	1,31	0,31– 5,55
15.	Nyeri pinggang	26/16	62/38	10/4	71/29	0,41	0,52	1,5	0,41– 5,73
16.	Batuk	14/28	33/67	10/4	71/29	6,22	0,01	5,0	1,32 – 18,81
17.	Nyeri tenggorokan	8/34	19/81	6/8	43/57	3,18	0,07	3,18	0,8 - 11,80
18.	Dyspneu	8/34	19/81	12/2	86/14	20,32	<0,0001	25,5	4,7 – 137,2
Tanda klinis									
19.	Ikterik	42/0	100/0	14/0	100/0				
20.	Conj. Suffusion	42/0	100/0	14/0	100/0				
21.	Hematesis	5/37	12/88	6/8	43/57	6,37	0,01	5,55	1,35 – 22,76
22.	Kaku leher	30/12	71/29	12/2	86/14	1,14	0,28	2,4	0,46 – 12,37
23.	Otot nyeri tekan	38/4	90/10	14/0	100/0	1,43	0,23	1,36	1,16 - 1,61
24.	Echymosis	3/39	7/93	4/10	29/71	4,41	0,03	5,20	0,9 – 27,1
25.	Limfadenopati	0/42	0/100	0/14	0/100				
26.	Petecchiae	9/33	21/79	6/8	43/57	2,46	0,11	2,75	0,76 - 9,99
27.	Perdarahan gusi	2/40	5/95	3/11	21/79	3,58	0,05	5,45	0,81 – 36,81
28.	Epistaxis	2/40	5/95	1/13	7/93	0,11	0,73	1,53	0,12 – 18,38
29.	Hemoptoe	1/41	2/98	1/13	7/93	0,69	0,40	3,15	0,18 – 54,4
30.	Venapuncture bleeding	2/40	5/95	2/12	14/86	1,4	0,23	3,33	0,42 – 26,2
31.	Hepatomegali	24/18	57/43	7/7	50/50	0,21	0,64	0,75	0,22 - 2,52
32.	Splenomegali	3/39	7/93	2/12	14/86	0,66	0,41	2,16	0,3 – 14,5
33.	Delirium	11/31	26/74	11/3	79/21	12,1	0,001	10,3	2,4 – 44,1
34.	Ronkhi basah	11/31	26/74	12/2	86/14	15,37	<0,0001	16,9	3,25 – 87,8
35.	Oliguria	5/37	12/88	5/9	36/64	4,05	0,04	4,1	0,9 – 17,3

Laboratory Findings									
36.	Anemia	29/13	69/31	8/6	57/43	0,6	0,41	0,59	0,1 – 2,1
37.	Leukositosis	38/4	90/10	9/5	54/36	5,3	0,02	0,18	0,04 – 0,8
38.	Trombositopenia	33/9	79/21	11/3	79/21	0,0	1,00	1,0	0,2 – 4,3
39.	SGOT meningkat	28/14	67/33	11/3	79/21	0,7	0,40	1,8	0,4 – 7,6
40.	SGPT meningkat	28/14	67/33	9/5	54/36	0,02	0,87	0,9	0,2 – 3,1
41.	Alk. PO4 meningkat	6/36	14/86	3/11	21/79	0,3	0,52	1,6	0,3 – 7,6
42.	Bil. Total meningkat	40/2	95/5	12/2	86/14	1,4	0,23	0,3	0,03 – 2,3
43.	Hipoalbuminemia	37/5	88/12	14/0	100/0	0,05	0,82	0,8	0,1 – 4,7
44.	Azotemia	42/0	100/0	6/8	43/57				
Komplikasi									
45.	DIC	1/41	2/98	14/0	100/0	15,7	<0,0001	30,7	3,2 – 271
46.	Gagal ginjal	42/0	100/0						
47.	Perdarahan paru	0/42	0/100	2/12	14/86	6,2	0,01	0,2	0,1 – 0,3
48.	<i>Liver failure</i>	38/4	90/10	12/2	86/14	0,2	0,62	0,6	0,1 – 3,8
49.	Perdarahan GI	7/35	17/83	6/8	43/57	4,0	0,04	3,75	0,9 – 14,2
50.	<i>Shock</i>	1/41	2/98	8/6	57/43	23,3	<0,0001	54,6	5,7 – 517
51.	Kelainan EKG	7/35	17/83	9/5	54/36	11,6	0,001	9	2,3 – 35,1
52.	<i>Encephalopathy</i>	2/40	5/95	6/8	43/57	12,4	<0,0001	15,0	2,5 – 88
53.	Sepsis	4/38	10/90	12/2	86/14	29,8	<0,0001	57	9,2 – 350

Tabel 7. Menunjukkan bahwa variabel yang signifikan dengan *chi-square* ($p \leq 0,05$) adalah : umur, lama demam, batuk, dyspnue, hematemesis, echymosis, perdarahan gusi, delirium, ronchi basah, oliguri, leukositosis, DIC, perdarahan paru, perdarahan gastrointestinal, *shock*, kelainan EKG, *encephalopathy*, sepsis, ini berarti bahwa variabel tersebut berpengaruh secara bermakna terhadap faktor risiko kematian pada penderita leptospirosis berat.

Masing-masing variabel tersebut mempunyai nilai Odd Ratio yang berbeda yang menunjukkan besar risiko masing-masing variabel terhadap kejadian kematian pada penderita leptospirosis.

Dari semua subyek yang diteliti ($n = 56$) terdapat tanda dan gejala klinis yang sama (100%) variabel tersebut adalah malaise, sakit kepala, demam, mialgia, ikterik, *conjunctival suffusion*, anorexia, nausea, azotemia. Tetapi sebaliknya tidak dijumpai adanya limfadenopati (100%).

3. Analisa Multivariat

Analisis multivariat merupakan persamaan terbaik guna mengetahui pengaruh paling bermakna dari variabel bebas terhadap variabel terikat (kematian penderita leptospirosis) setelah di analisis bersama-sama. Dilakukan dengan menggunakan uji regresi logistik ganda sehingga besarnya pengaruh masing-masing variabel dapat digunakan untuk memprediksi hasil yang akan terjadi pada variabel terikat (kematian pada penderita leptospirosis).

Dari semua variabel bebas dengan hasil uji *chi-square* mempunyai nilai $p < 0,25$ dimasukkan ke persamaan regresi logistik ganda, variabel tersebut adalah :

Tabel 8
Rangkuman Analisis Multivariat Faktor- Faktor Risiko Terhadap Kematian
pada Penderita Leptospirosis Berat
Di Kota Semarang, November 2002 – Mei 2005

No	Variabel	X ²	P	OR	95% CI
1	Umur	18,63	0,002		
2	Lama demam SMRS	18,71	0,005		
3	Terapi SMRS	4,97	0,17		
4	Batuk	6,22	0,01	5,0	1,32 – 18,81
5	Nyeri tenggorokan	3,18	0,07	3,18	0,8 – 11,80
6	Dyspneu	20,32	<0,0001	25,5	4,7 – 13,72
7	Hematemesis	6,37	0,01	5,55	1,35 – 22,76
8	Otot nyeri tekan	1,43	0,23	1,36	1,16 – 1,61
9	Echymosis	4,41	0,03	5,20	0,9 – 27,1
10	Petechiae	2,46	0,11	2,75	0,76 – 9,99
11	Perdarahan gusi	3,58	0,05	5,45	0,81 – 36,81
12	<i>Venapuncture</i> <i>bleeding</i>	1,4	0,23	3,33	0,42 – 26,2
13	Delirium	12,1	0,001	10,3	2,4 – 44,1
14	Ronkhi basah	15,37	<0,0001	16,9	3,25 – 87,8

15	Oliguri	4,05	0,04	4,1	0,9 – 17,3
16	Leukositosis	5,3	0,02	0,18	0,04 – 0,8
17	Bilirubin total meningkat	1,4	0,23	0,3	0,03 – 2,3
18	DIC	15,7	<0,0001	30,7	3,2 – 271
19	Perdarahan paru	6,2	0,01	0,2	0,1 – 0,3
20	Perdarahan GI	4,0	0,04	3,75	0,9 – 14,2
21	<i>Shock</i>	23,3	<0,0001	54,6	5,7 – 517
22	Kelainan EKG	11,6	0,001	9	2,3 – 35,1
23	<i>Encephalopathy</i>	12,4	<0,0001	15,0	2,5 – 88
24	Sepsis	29,8	<0,0001	57	9,2 – 350

Setelah dilakukan uji regresi logistik ganda yang mempunyai nilai $p \leq 0,05$ sebagai berikut :

Tabel 9
Faktor-Faktor Risiko Prognosis Kematian pada Penderita Leptospirosis Berat yang di rawat di RS. Se-Kota Semarang, November 2002 – Mei 2005

No	Variabel	P	OR Adjusted	95% CI
1	Ronkhi basah	0,01	37,73	2,06 – 690,09
2	Kelainan EKG	0,01	14, 01	1,70 – 115, 29
3	Hematemesis	0,05	8,97	0,96 – 83,06
4	Leukositosis	0,05	0,10	0,10 – 1,09

Dalam tabel diatas dapat disimpulkan bahwa berdasarkan hasil perhitungan statistik variabel yang dinilai mempunyai faktor risiko prognosis terhadap terjadinya kematian pada penderita leptospirosis berat adalah : Ronkhi basah berisiko 37,73 kali, Kelainan EKG berisiko 14, 01 kali, Hematemesis berisiko 8,97 kali, Leukositosis 0,10 kali.

Berdasarkan hasil analisis tersebut diperoleh formula regresi logistik ganda untuk memprediksikan terjadinya kematian pada penderita leptospirosis berat adalah :

$$M = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + \dots + e$$

Keterangan :

M : Mortalitas

Ln : Logaritma natural

a : Konstanta (koefisien : - 1,71)

b : Probabilitas

x : Variabel bebas

e : Error

Bila dihitung dengan menggunakan formula tersebut prognosis kematian / prediksi probabilitas kematian pada penderita leptospirosis berat adalah :

$$M = 1 / 1 + \text{Ln}^{-(a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4)}$$

$$M = 1 / 1 + \text{Ln}^{-(-1,71) + 3,63 (\text{Ronkhi basah}) + 2,64 (\text{Kelainan EKG}) + 2,19 (\text{Hematemesis}) - 2,26 (\text{Leukositosis})}$$

$$M = 1 / 1 + 0,072$$

$$M = 1 / 1,072 = 0,9328$$

$$M = 0,93$$

Dari hasil perhitungan tersebut maka jika pada penderita leptospirosis berat dijumpai adanya ronkhi basah, kelainan EKG, hematemesis, dan leukositosis maka

prognosis terjadi kematian adalah 0,93. Kami menetapkan untuk studi ini dengan *cutt off point* 0,25, artinya bila $M \geq 0,25$ maka penderita mempunyai prognosis jelek (meninggal). Tetapi penentuan *cutt off point* sesungguhnya dengan menentukan nilai diagnosis dari sistim skor.

Dari 56 penderita leptospirosis berat yang menjadi subyek penelitian yang dirawat di rumah sakit di Kota Semarang pada akhir perawatan, didapatkan 42 (75%) hidup dan 14 (25%) meninggal dengan perbandingan hidup : meninggal adalah 3 : 1.

Tabel 10
Kalkulasi skor prognosis dan prediksi probabilitas kematian
Pada Penderita leptospirosis berat yang diambil secara acak

Variabel	Parameter estimasi b	Pasien A	Skor S	Pasien B	Skor S	Pasien C	Skor S
Konstanta	-1,713		-1,713		-1,713		-1,713
1. Kelainan EKG	2,640	1	2,64	1	2,640	1	2,640
2. Lekositosis	-2,269	0	0	1	-2,269	1	-2,269
3. Ronkhi basah	3,631	0	0	0	0	1	3,631
4. Hematemesis	2,194	0	0	0	0	0	
Prognosis skor S			0,91		1,342		2,289
S= (a+b1x1+b2x2+b3x3=e)							
Prediksi probabilitas kematian $M = 1/(1+ln^{-S})$			0,71		0,79		0,91

Pasien A = pasien dengan kelainan EKG, pasien B = pasien dengan kelainan EKG, lekositosis, pasien C = pasien dengan kelainan EKG, lekositosis, bronkhi basah.

Dengan *cutt off point* 0,25, maka ke 3 penderit leptospirosis berat tersebut diatas termasuk kelompok yang mempunyai prognosis jelek, tetapi penderita A dan B sampai akhir perawatan masih hidup. Melihat hasil tersebut, *cutt off point* dapat dinaikkan menjadi 0,80, tetapi kita harus menentukannya dengan sistim skor dan digambarkan dengan *Receiver Operating Characteristic (ROC) curve*.

BABA VI

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini didapatkan 56 penderita leptospirosis berat yang dirawat selama tahun 2002 (November) – 2005 (Mei) di rumah sakit se-Kota Semarang, atau kurang dari 2 kasus / bulan, lebih kecil dibanding jumlah kasus pada penelitian Soeharyo, Lestariningsih yang menemukan 38 kasus di tahun 1990-1991.³¹ Tidak dapat ditentukan secara pasti penyebab penurunan kasus mengingat relatif kecilnya jumlah kasus dan terdapat masalah non-medis seperti krisis ekonomi yang sedang terjadi pada saat awal penelitian ini dilakukan. Kemungkinan perbaikan higiene dan sanitasi juga perlu difikirkan. Relatif kecilnya jumlah penderita yang dirawat mungkin disebabkan penderita yang dirawat adalah penderita dengan manifestasi klinis berat.

Pada distribusi kasus menurut jenis kelamin didapatkan penderita pria lebih banyak dari wanita yaitu 2,1 : 1. Angka ini berbeda dengan penelitian oleh Soeharyo mendapatkan 3 : 1 juga berbeda dengan penelitian Lestariningsih yang mendapatkan 4,43 : 1.³¹ Asumsi kami perbedaan ini di sebabkan Wanita pada saat ini terutama di pedesaan banyak yang bekerja seperti kaum pria sehingga kemungkinan kontak dengan hewan pejamu maupun lingkungan yang tercemar leptospira lebih tinggi. Pada penelitian ini jenis kelamin tidak berpengaruh ($p = 0,70$) terhadap risiko kematian penderita leptospirosis berat.

Penderita leptospirosis terbanyak adalah usia produktif (40 – 49 tahun) 21,4%, sedangkan kelompok umur yang lain distribusinya hampir merata, hasil ini hampir sama dengan penelitian Soeharyo (1996), namun berbeda dengan penelitian lain yang mendapatkan bahwa kelompok umur > 60 tahun lebih rendah.³¹ Keadaan ini mungkin

karena berkaitan dengan sering terjadi banjir di daerah Semarang. Pada penelitian ini usia > 60 tahun berpengaruh ($p = 0,002$) pada risiko kematian.

Lama masa demam sampai mendapat perawatan di rumah sakit berpengaruh terhadap risiko kematian penderita leptospirosis ($p = 0,005$), hal ini berbeda dengan Soeharyo, Lestariningsih, Sitpriya dan Kaltskin yang menyatakan bahwa lamanya masa demam tidak berhubungan dengan prognosis leptospirosis.³¹ Kematian terjadi pada akhir minggu ke-1, atau pada akhir minggu ke-2 dan ke-3. Pada akhir minggu pertama leptospira hilang dari darah tetapi keadaan umum penderita makin memburuk akibat pengaruh sistemik dari produk kuman, keadaan ini yang memungkinkan terjadinya kematian pada minggu ke-2 – 3.⁹

Terapi sebelum perawatan di rumah sakit pada penelitian ini berpengaruh tetapi tidak bermakna pada kejadian kematian penderita leptospirosis berat, dimana penderita telah mendapat pengobatan antibiotik (Penisilin) dan antipiretik sebelum masuk rumah sakit. Menurut WHO (1982), Penisilin efektif bila diberikan dini yaitu hari ke-4 – 5 masa demam.¹⁷

Faktor-Faktor Risiko Kematian pada Penderita Leptospirosis Berat (Analisis Bivariat dan Multivariat).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan selama periode November 2002 – Mei 2005 diperoleh jumlah subyek 56 penderita leptospirosis berat yang dirawat di rumah sakit se-Kota Semarang, 75% penderita pulang dalam keadaan hidup dan 25% penderita meninggal, kematian terjadi oleh karena berbagai macam faktor risiko yang terdapat pada penderita leptospirosis berat.

Dari analisis bivariat diperoleh variabel yang berpengaruh pada terjadinya kematian pada penderita leptospirosis berat adalah : Usia, lama demam SMRS, batuk, dyspneu, hematemesis, echymosis, perdarahan gusi, delirium, ronchi basah, oliguri,

leukositosis, DIC, perdarahan paru, perdarahan gastrointestinal, *shock*, kelainan EKG, encephalopathy dan sepsis.

Dari analisis multivariat dengan uji regresi logistik ganda diperoleh variabel secara independen maupun bersama-sama merupakan faktor risiko terhadap terjadinya kematian pada penderita leptospirosis berat adalah : adanya ronchi basah ($p = 0,01$ OR Adjusted 37,73; 95% CI 2,06 – 690,09), adanya kelainan EKG ($p = 0,01$ OR Adjusted 14,01; 95% CI 1,70 – 115,29), adanya hematemesis ($p = 0,05$ OR Adjusted 8,97; 95% CI 0,96 – 83,06), adanya leukositosis ($p = 0,05$ OR Adjusted 0,10; 95% CI 0,01 – 1,09). Jika ditemukan variabel-variabel tersebut maka prognosis kematian adalah 0,93.

Soeharyo (1996) di Semarang dalam penelitian faktor risiko kematian pada penderita leptospirosis mendapatkan bahwa variabel bebas yang berpengaruh ($OR > 1$) adalah : usia > 60 tahun, oliguri, trombositopenia, anemia, dan adanya komplikasi. Sedangkan variabel faktor risiko kematian adalah : komplikasi, albumin < 3 gr%, bilirubin tinggi, oliguri, usia > 60 tahun.⁸

Dupont H, et all. (1993) di French West Indies dalam penelitian asosiasi faktor prognosis dengan kematian mendapatkan bahwa variabel bebas yang berpengaruh adalah : dyspneu ($p < 0,05$; OR 11,7 ; 95% CI 2,8 – 48,5), oliguri ($p < 0,05$ OR 9,0 ; 95% CI 2,1 – 37,9), leukositosis ($p \leq 0,01$ OR 2,5 ; 95% CI 1,8 – 3,5), kelainan EKG ($p \leq 0,01$ OR 5,9 ; 95% CI 1,4 – 24,8), foto thoraks adanya infiltrat ($p \leq 0,01$ OR 7,3 ; 95% CI 1,7 – 31,7).¹⁶

Aplikasi sistim skor pada 3 orang penderita klinis leptospirosis berat secara acak menunjukkan hasil tidak selalu diperoleh prediksi yang tepat, misal pada penderita A ($M = 0,71$) dan B ($M = 0,79$).

KETERBATASAN PENELITIAN

- Penelitian ini dilakukan di rumah sakit dengan jumlah sampel yang terbatas, sehingga perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak.
- Penelitian ini hanya dilakukan pada penderita dengan klinis leptospirosis berat sehingga prognosis kematian akan berbeda bila dilakukan pada penderita dengan derajat penyakit yang berbeda.
- Kelainan EKG yang didapat kemungkinan kelainan EKG oleh karena *preexisting heart disease* yang sudah ada pada penderita, terutama pada penderita usia lanjut.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1. KESIMPULAN

Berdasarkan data, analisis dan pembahasan diatas dapat disimpulkan :

1. Leptospirosis di Semarang dan sekitarnya angka kematian cukup tinggi (25%).
2. Penderita pria lebih banyak (67.9%) dibandingkan wanita (32,1%) dengan ratio perbandingan 2 : 1
3. Penderita leptospirosis berat yang dirawat di rumah sakit - rumah sakit Semarang terbanyak pada usia produktif (40 – 49 tahun) 26,2%, usia termuda 18 tahun, tertua 75 tahun dan rata-rata usia 43,5 tahun (SD 15,6).
4. Faktor-faktor risiko yang berpengaruh terhadap terjadinya kematian pada penderita leptospirosis berat yang di rawat di rumah sakit se-Kota Semarang adalah : Usia > 60 tahun, lama demam SMRS, batuk, dyspnue, hematemesis, echymosis, perdarahan gusi, delirium, ronkhi basah, oliguri, leukositosis, DIC, perdarahan paru, perdarahan gastrointestinal, kelainan EKG, *encephalopathy*, sepsis.
5. Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan prognosis terjadinya kematian pada penderita leptospirosis berat adalah : ronkhi basah (OR 37,73; 95% CI 2,06 – 690,09), kelainan EKG (OR 14,01; 95% CI 1,7 – 115,2), hematemesis (OR 8,97; 95% CI 0,96 – 83,06), leukositosis (OR 0,10; 95% CI 0,01 – 1,09).

VII.2. SARAN

1. Penderita leptospirosis berat dengan gejala /tanda klinis yang termasuk dalam faktor-faktor resiko kematian perlu dirawat / pengawasan lebih saksama atau lebih ketat
2. Jumlah sampel masih sedikit, salah satunya tercermin dari nilai 95% CI-OR yang lebar, penelitian ini masih berjalan dan diharapkan dapat mencapai minimal *sample size* subyek penelitian
3. Tingginya nilai *cutt off point* pada prognosis kematian, seharusnya nilai *cutt off point* prognosis kematian dihitung dengan cara-cara yang benar yaitu dengan perhitungan nilai diagnosis dan *Receiver Operating Characteristic (ROC) curve*.
4. Perlu dilakukan validasi eksternal dengan menerapkan / mengevaluasi sistim skor di tempat lain / *setting* yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Levett PN. Leptospirosis. In : Clin. Microbiol. Rev., 2001; 14 (2) : 296 – 326.
2. Faine S. Leptospirosis. In : Hoeprich PD, Jordan C, Ronald AR. Infectious Diseases, 5th ed. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994 : 619 – 25.
3. Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. Leptospira Species (Leptospirosis). In : Mandell GL, Bennett JE, Dalin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, A Harcourt Health Sciences Company, Philadelphia, 2000 : 2495 – 500.
4. International Leptospirosis Society. ILS World Wide Survey. Available from : http://www.leptonet.net/html/ils_worldwide_survey.asp
5. Soeroso S, Giriputro S, Pulungsih SP, dkk. Dalam : Soetanto T, Soeroso S, Ningsih S. Pedoman Tatalaksana Kasus dan Pemeriksaan Laboratorium Leptospirosis di Rumah Sakit. Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehat Lingkungan, Departemen Kesehatan RI, 2003 : 1 – 45.
6. Widarso HS, Wilfried LP. Kebijakan Departemen Kesehatan Dalam Penanggulangan Leptospirosis di Indonesia. Dalam : Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU. Kumpulan Makalah Simposium Leptospirosis. Badan Penerbit UNDIP, 2002 : 1 – 14.
7. Gasem MH. Gambaran Klinik dan Diagnosis Leptospirosis pada Manusia. Dalam : Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU. Kumpulan Makalah Simposium Leptospirosis. Badan Penerbit UNDIP, 2002 : 17 – 31.
8. Hadisaputro S. Faktor-Faktor Risiko Leptospirosis. Dalam : Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU. Kumpulan Makalah Simposium Leptospirosis. Badan Penerbit UNDIP, 2002 : 32 – 44.
9. Soedin K. Leptospirosis. Dalam : Noer S, Waspadji S, Rachman AM, dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid I, Edisi ketiga. Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 1996 : 477 – 82.
10. Cumberland P, Everard COR, Levett PN. Assessment of The Efficacy of An IgM-ELISA and Microscopic Agglutination Test (MAT) in The Diagnosis of Acute Leptospirosis. In : Am. J. Trop. Med. Hyg., 1999 ; 61 (5) : 731 – 4.
11. PanBio Leptospira IgM ELISA Test. Cat. No. E-LEPO1M.doc., p : 1 – 3.

12. Levett PN, Branch SL, Whittington CU, Edwards CN, Paxton H. Two Methods for Rapid Serological Diagnosis of Acute Leptospirosis. In : Clin. Diagn. Lab. Immunol., 2001; 8 (2) : 349 – 51.
13. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, Calubaquib C. Skeletal and Cardiac Muscle Involvement in Severe, Late Leptospirosis. In : J. Infect. Dis., 1990; 162 : 266 – 9.
14. Marotto PCF, Nascimento CMR, Neto JE, Marotto MS, Andrade L, Szanjbok J, Seguro AC. Acute Lung Injury in Leptospirosis : Clinical and Laboratory Features, Outcome, and Factors Associated with Mortality. In : Clin. Infect. Dis., 1999; 29 : 1561 – 3.
15. Riyanto B. Manajemen Leptospirosis. Dalam : Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU. Kumpulan Makalah Simposium Leptospirosis. Badan Penerbit UNDIP, 2002 : 54 – 9.
16. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Piere JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis : Prognostic Factors Associated with Mortality. In : Clin. Infect. Dis., 1997; 25 : 720 – 4.
17. Faine S. Guidelines for The Control of Leptospirosis. WHO Offset Publication No. 67, WHO, Geneva, 1982 : 43 – 54.
18. Brandao AP, Camargo ED, Da Silva ED, Silva MV, Abrao RV. Macroscopic Agglutination Test for Rapid Diagnosis of Human Leptospirosis. In : J. Clin. Microbiol., 1998; 36 (11) : 3138 – 42.
19. Smits HL, Rudy A, Hartskeerl, Terpstra WJ. International Multi-Centre Evaluation of Dipstick Assay for Human Leptospirosis. In : Tropical Medicine and International Health, 2000; 5 : 124 – 8.
20. Smits HL, Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Gasem MH, et al. Lateral-Flow Assay for Rapid Serodiagnosis of Human Leptospirosis. In : Clin. Diagn. Lab. Immunol., 2001; 8 (1) : 166 – 9.
21. Smits HL, Chee HD, Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Gasem MH, et al. Latex Based, Rapid and Easy Assay for Human in a Single Test Format. In : Trop. Med. Int. Health, 2001; 6 : 114 – 8.
22. Zochowski WJ, Palmer MF, Coleman TJ. An Evaluation of Three Commercial Kits for Use as Screening Methods for the Detection of Leptospiral Antibodies in the UK. In : J. Clin. Pathol., 2001; 54 : 25 – 30.

23. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto H. Perkiraan Besar Sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi ke-2, CV. Sagung Seto, Jakarta, 2002 : 260 – 85.
24. Pusponegoro HD, Wirya IW, Pudjiadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji Diagnostik. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi ke-2, CV. Sagung Seto, Jakarta, 2002 : 166 – 84.
25. Winslow WE, Merry DJ, Pirc ML, Devine PL. Evaluation of a Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Immunoglobulin M Antibody in Diagnosis of Human Leptospiral Infection. In : J. Clin. Microbiol., 1997; 35 (8) : 1938 – 42.
26. Levett PN, Branch SL. Evaluation of Two Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Methods for Detection of Immunoglobulin M Antibodies in Acute Leptospirosis. In : Am. J. Trop. Med. Hyg., 2002 ; 66 (6) : 745 – 8.
27. Lestariningsih. Gagal ginjal akut pada leptospirosis. Dalam : Riyanto B, Gasem MH, Sofro MAU. Kumpulan Makalah Simposium Leptospirosis. Badan Penerbit UNDIP, 2002 : 47 – 53.
28. Speelman P. Leptospirosis. In: Eugene Brauwald, Anthony S F, Dennis L K, Stephen L H, Dan L L, J. Larry J, eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th, Vol 1B. McGraw-Hill. New York; 2001: 1055 – 8.
29. Sherlock S, Dooley J. Weil's disease. In : Disease of the liver and biliary system. 10th eds, Blackwell Science, Oxford, 1997 : 507 – 11.
30. Bayer AS, Sched WM. Endocarditis and intravascular infection. In : Mandell GL, Bennett JE, Dalin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, A Harcourt Health Sciences Company, Philadelphia, 2000 : 858 – 902.
31. Lestariningsih. Aspek klinik leptospirosis. Karya akhir PPDS I. FK UNDIP, 1992.